# Die Wirkung broncholytischer und atmungserregender Pharmaka auf die Atemmechanik und Lungenbelüftung beim obstruktiven Emphysem

von

Rüdiger Ulbrich

aus Kulmbach

1964

1964 M 102

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen
Direktor: Prof. Dr. med. N. Henning

# Die Wirkung broncholytischer und atmungserregender Pharmaka auf die Atemmechanik und Lungenbelüftung beim obstruktiven Emphysem

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich - Alexander - Universität
zu
Erlangen

Vorgelegt von
Rüdiger Ulbrich
aus Kulmbach

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Professor Dr. Wolf-Dieter Keidel
Referent: Professor Dr. Norbert Henning

Tag der mündlichen Prüfung: 12. Oktober 1964

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Inhaltsübersicht


| | | Seite |
|---|---|---|
| I. | Einleitung und Problemstellung | 1 |
| II. | Methodik | 3 |
| III. | Auswertung | 8 |
| IV. | Krankengut | 12 |
| V. | Ergebnisse | 17 |
| | 1) Ergebnisse einer einmaligen Gabe von Micoren | 17 |
| | 2) Ergebnisse einer einmaligen Gabe von Ephedrin | 24 |
| | 3) Ergebnisse einer einmaligen Gabe von Ephedrin-Micoren | 31 |
| | 4) Ergebnisse einer einmaligen Gabe von Euphyllin | 39 |
| | 5) Ergebnisse einer einmaligen Gabe von Alupent | 45 |
| | 6) Ergebnisse einer einmaligen Gabe von Prednisolon und Dexamethason | 50 |
| | 7) Ergebnisse einer kombinierten Langzeittherapie, beobachtet an 8 Fällen | 60 |
| VI. | Besprechung der Ergebnisse | 69 |
| | 1) Das Ausmaß therapeutischer Effekte kurzfristig wirksamer Bronchospasmolytica | 71 |
| | 2) Wirkungsgrad und Wirkungseintritt von Corticosteroiden | 73 |
| | 3) Die Wirkung der medikamentösen Atmungsstimulation mit und ohne vorherige Bronchospasmolyse | 75 |
| | 4) Der Effekt der Langzeittherapie auf Atemmechanik und alveoläre Ventilation | 78 |
| VII. | Zusammenfassung | 79 |
| VIII. | Literaturverzeichnis | 81 |

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538102_0082

## Einleitung und Problemstellung

Die Therapie der diffusen obstruktiven Bronchialerkrankungen mit asthmatischer Dyspnoe zielt auf verschiedene pathogenetische Faktoren und Teilerscheinungen des klinischen Zustands ab. Die medikamentöse Behandlung stützt sich dabei auf z.T. altbewährte Pharmaka. An erster Stelle stehen hier die bronchialerweiternden Mittel der Adrenalin- und Theophyllingruppe. In unserer Zeit haben vor allem die Corticosteroide bei der Behandlung des krisenhaften Anfallsasthma besondere Bedeutung erlangt. Ihr Wirkungsmechanismus im Asthmaanfall ist z.T. noch unbekannt, zum mindesten ist nicht erwiesen, ob die zu beobachtende günstige Wirkung ausschließlich auf einem bronchospasmolytischen Effekt beruht. Ein wesentlicher Faktor dürfte in den entzündungshemmenden Eigenschaften liegen. Die medikamentöse Therapie erschöpft sich jedoch keineswegs in einer Bronchospasmolyse und einer Abschwellung der Schleimhaut. Ein wesentlicher Bestandteil der Therapie war deshalb von jeher die Verflüssigung des Bronchialsekrets mit Expectorantien der Guajacolgruppe. Neuerdings finden oberflächenspannungsändernde Netzmittel und tryptisch wirksame Fermentpräparate Anwendung. Nicht zuletzt kommt im Therapieplan der Bekämpfung der bakteriellen Bronchialinfektion mit Sulfonamiden und Antibiotica besondere Bedeutung zu.

Eine objektive Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit ist am Krankenbett vor allem bei krisenhaften und rezidivierenden Verlaufsformen von zahlreichen subjektiven Momenten von seiten des Patienten und des Arztes belastet. Die vorliegende Untersuchung stellt sich daher die Aufgabe, den Effekt einiger häufig angewandter sog. "Antiasthmatika"

mit fortlaufend registrierenden Methoden zu objektivieren. Hierbei wurde die Wirkung von Ephedrin, Euphyllin, Alupent, Prednisolon und Dexamethason auf Patienten mit Asthma bronchiale, chronischer Bronchitis und obstruktivem Emphysem untersucht. In diesem Zusammenhang interessiert auch die Frage, inwieweit mit zentralangreifenden Atmungsanaleptica in Kombination mit dem peripheren Angriff der Bronchospasmolytica eine zusätzliche Besserung der Ventilationsstörungen der Lunge erzielt werden kann. Die Objektivierung und Beurteilung der therapeutischen Wirkungen betrifft hierbei sowohl die kurzfristigen Vorgänge, wie sie im akuten Versuch nach Gabe therapeutischer Einzeldosen erwartet werden, als auch die langfristige Verlaufskontrolle vor und nach Beendigung einer notwendigerweise polypragmatischen klinischen Behandlung unter Ausnutzung aller erfolgversprechenden medikamentösen Maßnahmen.

Die gleichzeitige, fortlaufende Registrierung des Atemvolumens, des Pneumotachogramms (d.i. die Änderung der Stromstärke in der Zeiteinheit), des Oesophagusdruckes und der bei jedem Atemzug exspirierten Kohlensäure läßt Rückschlüsse auf wichtige atemmechanische Größen zu, wie z.B. den Bronchialwiderstand, die dynamsiche Compliance, das Atemminutenvolumen, die Atemfrequenz und die $CO_2$-Ausscheidung. Bei stenosierenden Erkrankungen des Bronchialsystems, insbesondere bei diffuser chronischer Bronchitis, beim chronisch obstruktiven Emphysem und beim Asthma bronchiale läßt sich hiermit ein objektives Bild über das Ausmaß der vorliegenden Funktionstörung gewinnen. In den vorliegenden Untersuchungen werden diese Methoden zur Objektivierung der Wirkung der oben aufgeführten Pharmaka auf die ventilatorische Funktion herangezogen.

Methodik

Registriert wurden im einzelnen die Kurven des Pneumotachogramms, des Atemvolumens, des Oesophagusdruckes und der exspirierten Kohlensäure.

Pneumotachogramm:
Die Aufzeichnung der Strömungsgeschwindigkeit erfolgte mit Hilfe eines Pneumotachographen nach FLEISCH. Mißt man mit Hilfe eines Manometers die Drucke an der Ein- und Austrittsstelle des Systems, so verhält sich die Differenz beider Drucke proportional zur Strömungsgeschwindigkeit ( FLEISCH (10) ). Die Übertragung auf das Registriergerät erfolgte über einen Differenzdruckrezeptor und den Druckverstärker ( ELEMA-SCHÖNANDER ). Der Nullpunkt wurde vor und nach jedem einzelnen Registrierpunkt überprüft und gegebenenfalls am Anzeigeinstrument justiert. Die Eichung der Strömungsgeschwindigkeit erfolgte mit einem an den Differenzdruckrezeptor angeschlossenen Wassermanometer. Hierbei wurde der Rezeptor mit einem einseitigen Druck von 3 mm $H_2O$ belastet und der jeweilige Ausschlag am Voltmeter des Differenzdruckverstärkers abgelesen (Messung in mV). Aus dem Mittelwert dieser Messungen wurden schließlich die Werte für 0,5 bzw. 1 mm $H_2O$ (= 0,94 l/sec) in mV errechnet und durch einen mehrmals gegebenen elektrischen Impuls vom Differenzdruckverstärker auf die Registrierrolle übertragen.

Atemvolumen:
Die Messung des Atemvolumens erfolgte mittels elektrischer Volumenintegration des Pneumotachogramms. Die Apparatur ermöglicht die Auswahl einer Zeitkonstanten zwischen 1 und 20. Zwecks genügender Nullpunktskonstanz erschien eine Zeitkonstante von mindestens 10 sec notwendig, um für die Bedingungen der Ruheatmung mit einer Atemfrequenz zwischen 10 und 30 Atemzügen pro min eine lineare Volumenanzeige zu erhalten.

Mangelhafte Nullpunktkonstanz würde sich während Spontanatmung innerhalb des erwähnten Bereiches der Atemfrequenz nur dann auswirken, wenn es schon vor Beendigung der Exspiration zu einer wesentlichen Kondensatorentladung und zu einem vorgetäuschten Abfall des Atmungspegels käme. Die Perioden- und Phasendauer der Atemzüge beträgt jedoch im allgemeinen nur etwa 20 - 50 % der vorgewählten Zeitkonstanten. Unter diesen Bedingungen scheint bei kontinuierlicher Spontanatmung eine lineare Aufzeichnung des Atemvolumens hinreichend gewährleistet. Zum mindesten kann bei weitgehend konstanter Atemfrequenz ein etwa durch die Kondensatorentladung eintretender Volumenfehler als konstant angenommen werden. Er fiele daher bei vergleichender Betrachtung der dynamischen Atmungsgrößen unter pharmakodynamischen Änderungen kaum ins Gewicht. Die Eichung erfolgte durch Vorgabe definierter Durchflußvolumina aus einer Spirometerglocke auf den Pneumotachographeneingang.

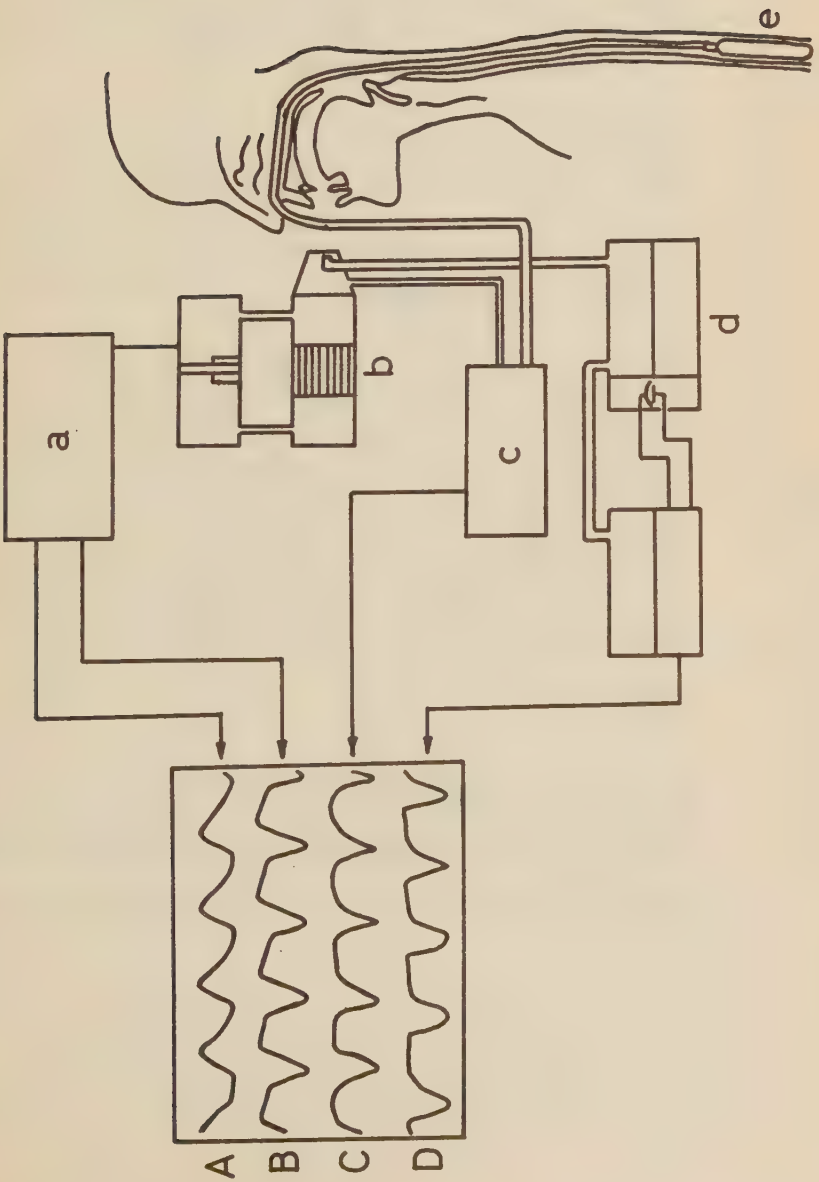
Oesophagusdruck:
Für die Ermittlung des intrathorakalen Druckes wurde die Oesophagusdruckmethode verwendet (BUYTENDIJK (4), FRY u. Mitarbeiter (13), CHERNIACK u. Mitarbeiter (5) ). Hierbei führt man einen ca. 1 m langen, dünnen Plastikschlauch durch die Nase der Versuchsperson in den Oesophagus bis dicht oberhalb der Cardia ein. Das Ende des Katheters ist mit einem Latexballon von ca. 10 cm Länge, 3 cm Umfang, einem Durchmesser von 1,1-1,6 cm und einem Rauminhalt von 10 $cm^3$ versehen, der den Plastikschlauch vor Sekretverlagerungen schützen soll. Das freie Ende des Schlauches wurde mit einem Druckverstärker gekoppelt. Die bei jeder In- bzw. Exspiration entstehenden Druckschwankungen übertragen sich ohne wesentlichen Potentialverlust (FRY u. Mitarbeiter (13) ) von der Lungenoberfläche auf das Mediastinum und rufen von hier aus Druckveränderungen im Lumen der Speiseröhre hervor. Diese

Registrierung hat gegenüber der mit einer Pleurapunktion verbundenen Methode von DONDERS (7) und VAN NEERGAARD u. WIRZ (24) den Vorteil, daß nicht nur die Druckänderung in einem bestimmten Bereich der Pleura, sondern ein Integral des Gesamtdruckes reproduziert wird. Überdies belästigt sie die Versuchsperson weit weniger als die Pleurapunktion. Für klinische Messungen ist die Methode besonders deshalb geeignet, weil die mit der Pleuradruckmessung verbundenen Gefahren des Pneumothorax, der Infektion und der Blutung entfallen. Entstellungen des Transpulmonaldruckverlaufs (= $P_{ith}$-$P_{alv}$) von seiten der Herzkontraktionen und der Oesophagusperistaltik sind eindeutig zu identifizieren und fallen bei der Bestimmung der elastischen und nichtelastischen Druckdifferenzen nicht ins Gewicht. Die Eichung erfolgte mittels Wassermanometer und Aufstellung einer Eichskala zwischen 0 - 20 cm $H_2O$.

Quantitative Bestimmung der exspiratorischen und exspiratorisch-alveolären $CO_2$-Konzentration:
Das Prinzip der $CO_2$-Messung beruht auf der Absorption bestimmter Wellenlängenbereiche aus dem Infrarotspektrum durch nichtelementare Gase (Ultrarotabsorptionsverfahren). Der Absorptionsbereich für Kohlensäure liegt dabei etwa zwischen 3,5 und 4,5 $\mu$. Der verwendete Ultrarotanalysator (URAS-M) besteht aus einer Meßkammer, einer Ansaugpumpe und einem Verstärker. Die Pumpe saugt im Nebenschlußverfahren einen Teil der Exspirationsluft mit einer konstanten Geschwindigkeit von ca. 60 l/h durch die Meßkammer, wobei die Stärke der in ihr herrschenden Infrarotstrahlung proportional dem $CO_2$-Gehalt dieser Luft abnimmt.Die Lichtabsorption wird als Wärmeeffekt und Expansion des Kohlendioxyds von einem in der Empfängerkammer

befindlichen Kondensator registriert und zum Verstärker weitergeleitet (BRUCK, HAAS u. ULMER (2) ). Bei der fortlaufenden Registrierung tritt gegenüber dem zugehörigen Atemzug eine Latenz von etwa 1 - 1,2 sec auf, die im wesentlichen auf den zurückzulegenden Ansaugweg durch den vom Mundstück zur Analysationskammer führenden Schlauch von 140 cm Länge zurückzuführen ist. Der Totraum des verwendeten Mundstücks betrug 72 $cm^3$. Im Rahmen atemmechanischer Analysen der viscösen und elastischen Widerstände wurde die Messung mit Hilfe des mittleren Pneumotachographenkopfes nach FLEISCH ausgeführt. Eine Verfälschung der atemmechanischen Messungen durch äußere Zusatzwiderstände von seiten des Pneumotachographen wurde hierdurch weitgehend vermieden. Hierbei mußte allerdings der methodische Nachteil eines sehr großen äußeren Totraums in Kauf genommen werden. Hierdurch ist eine Entstellung der Form der $CO_2$-Konzentrationskurve bedingt. Der in der Kurve zu erwartende Fehler betrifft aber nicht die ermittelte exspiratorische und alveolare $CO_2$-Konzentration. Z.B. kann am Übergang vom maximalen Exspirationspegel zum Konzentrationsabfall zum Zeitpunkt des Endexspirationspunktes und auch umgekehrt an der Stelle des Übergangs von der absoluten Totraumluft - zur Mischluftkonzentration anstatt des erwünschten scharfen Knicks eine Abrundung der

Abb. 1: Versuchsanordnung; a = Differenzdruckmanometer mit Volumintegrator, b = Pneumotachograph nach Fleisch mit Differenzdruckrezeptor, c = Druckverstärker zur Abnahme der atmungsabhängigen Druckdifferenzen im Oesophagus, d = Meßkammer zur Ultrarotanalyse der exspiratorischen $CO_2$-Konzentration (URAS M, Hartmann u. Braun) e = Oesophagusdrucksonde.


e
d
b
a
c
A
B
C
D

Kurvencharakteristik auftreten. Für die Eichung wurde ein Testgas durch die Messkammer gesaugt, dessen prozentualer $CO_2$-Gehalt zuvor nach der Mikromethode von SCHOLANDER bestimmt worden war. Gleichzeitig wurde für jede Einzeleichung auch der zu dieser Zeit herrschende atmosphärische Druck in mm Hg vom Barometer abgelesen.

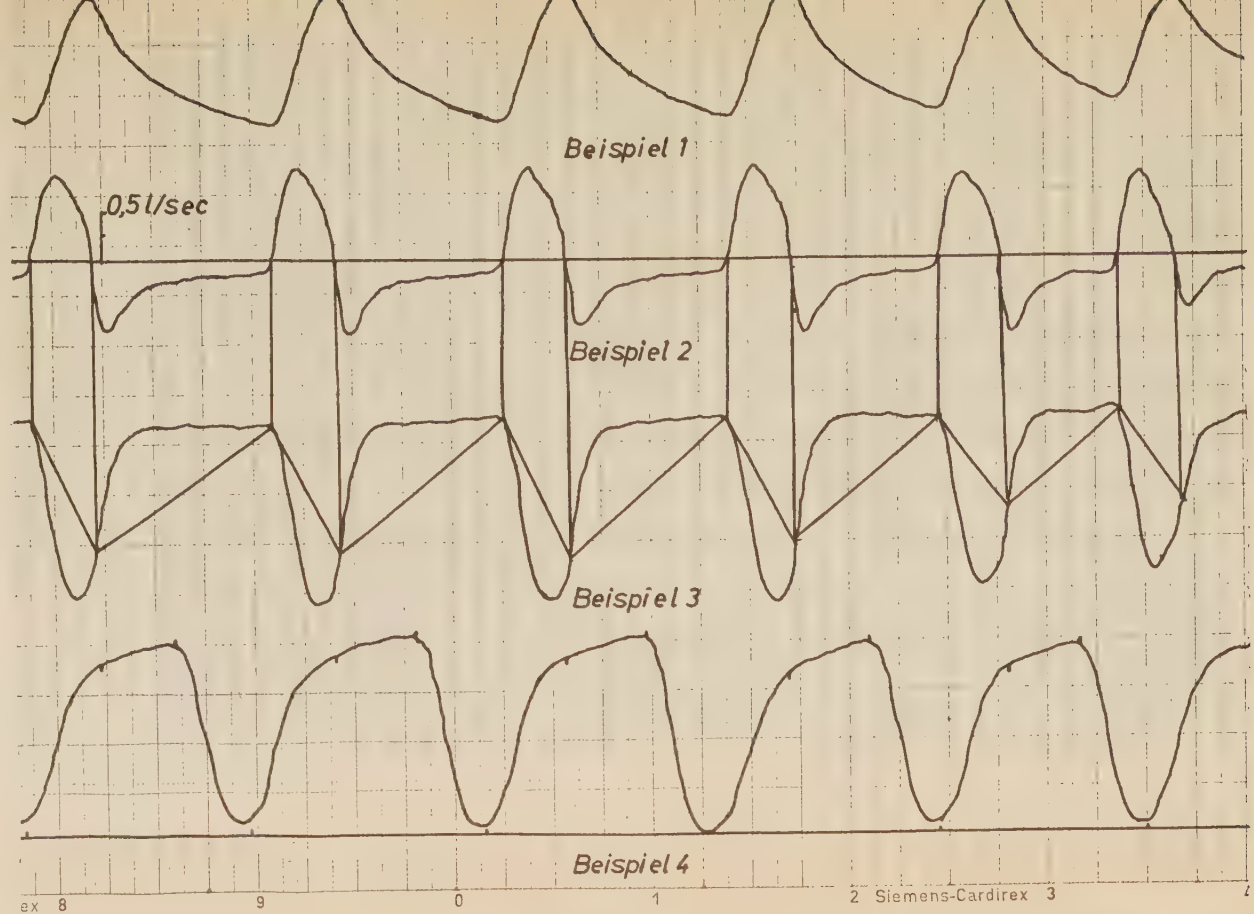
Registriergerät:
Als Registriergerät diente ein Direkt-Schreiber mit 6 Kanälen (Tintendüsensystem, CARDIREX, SRW). Die Synchronisierung der verschiedenen Kanäle wurde vor jedem Versuch überprüft. Die Zusammenschaltung der einzelnen Messgeräte ist in Abb. 1 dargestellt. Alle Registrierungen erfolgten am ausgeruhten und sitzenden Patienten.

Bei den einzelnen Versuchen wurden jeweils eine Registrierung vor und in bestimmten Zeitabständen nach Applikation des Medikaments vorgenommen. Für die Versuche mit Micoren, Ephedrin, Ephedrin-Micoren, Euphyllin und Alupent genügte eine Kontrolle über 10 - 15 min, für Prednisolon und Dexamethason waren 30 - 45 min erforderlich. Wurde bei gleichen Patienten im Abstand von mehreren Tagen bis Wochen eine weitere Analyse ausgeführt, so konnten die Leerwerte dieser beiden Aufzeichnungen für die Beobachtung der kombinierten Langzeittherapie verwendet werden.

Auswertung

Das jedem Atemzug zugehörige Volumen wurde entsprechend dem Beispiel 1 in Abb. 2 berechnet, indem die Distanz von den Fußpunkten zu den Maxima der Kurvenschwankungen in mm

Abb. 2: Beispiele für die Auswertung. Erklärung s. Text.


Beispiel 1
0,5 l/sec
Beispiel 2
Beispiel 3
Beispiel 4
ex 8
9
0
1
2 Siemens-Cardirex 3

ausgemessen und zu den aus der Eichung gewonnenen Werten für 500 bzw. 1000 ccm in Beziehung gesetzt wurde.

Aus dem Pneumotachogramm (Beispiel 2 in Abb. 2) werden neben der Strömungsgeschwindigkeit die Punkte des Phasenwechsels zwischen In- und Exspiration ermittelt. Fällt man von diesen Phasenwechselpunkten die Senkrechten auf die darunter befindliche Oesophagusdruckkurve (Beispiel 3), so erhält man aus der Verbindung der Schnittpunkte dieser Senkrechten mit Kurve 3 die zur Überwindung der elastischen Gewebsspannung entwickelten Druckdifferenzen pro Atemzug in mm, die nach den Eichwerten in cm $H_2O$ umgerechnet werden können. Während beim Gesunden die Phasenwechselpunkte gleichzeitig deren Maxima bzw. Minima darstellen, entsteht bei obstruktiven Ventilationsstörungen eine Phasenverschiebung zwischen Druck und Durchfluß, so daß eine Verkleinerung des Phasenverschiebungswinkels zwischen den Druck- und Durchflußmaxima $tg\,\varphi = \frac{1}{CR \cdot 2\pi f}$ eintritt. Ihre Ursache liegt bei Obstruktion der unteren Atemwege in der Steigerung der nichtelastischen Druckdifferenz. Die nichtelastische Druckdifferenz kann für eine bestimmte Strömungsgeschwindigkeit durch Messung des Abstandes zwischen der Verbindungslinie der Phasenwechselpunkte in Kurve 3 und der dynamischen Oesophagusdruckkurve quantitativ erfaßt werden. Auf diese Weise wurden auch die Messungen des viscösen Widerstands vorgenommen. Der viscöse Widerstand $R = \frac{cm\ H_2O}{l/sec}$ errechnet sich aus der nichtelastischen Druckdifferenz bei einer aktuellen Strömungsgeschwindigkeit von 0,5 l/sec. Bei einzelnen Patienten wird diese Stromstärke nicht erreicht, so daß der viscöse Widerstand auf eine Stromstärke von 0,25 l/sec bezogen wurde. Durch Bezug des viscösen Widerstandes auf eine einheitliche Strömungsgeschwindigkeit werden die Widerstandswerte verschiedener Patienten und Widerstandsveränderungen bei ein- und demselben Patienten untereinander

vergleichbar. Der viscöse Widerstand läßt Rückschlüsse auf Kaliberänderungen zu. Änderungen des nichtelastischen Drucks bei konstanter Stromstärke bedeuten eine Änderung der Steilheit des aktuellen, für ein bestimmtes Bronchialkaliber charakteristischen Druckströmungsdiagrammes. Der viscöse Widerstand R ergibt sich nach: $R = P_{nel}/V_t$, wobei $P_{nel}$ den nichtelastischen Druck, $V_t$ die Strömungsgeschwindigkeit bedeutet.

Die dynamische Compliance errechnet sich aus der Formel $C_{dyn} = \Delta V/\Delta P_{el}$, wobei $\Delta V$ das Atemvolumen, $\Delta P_{el}$ die elastische Druckdifferenz sei. Die Compliance C gibt an, wieviel l Luft durch eine Druckdifferenz von 1 cm $H_2O$ in die Lunge befördert werden.

Die Auswertung der $CO_2$-Konzentrationskurven (Beispiel 4 in Abb. 2) betraf die Ermittlung des Gipfelpunktes der $CO_2$-Konzentration und des $CO_2$-Druckgradienten zwischen der Mitte und dem Ende der Exspiration. Der Gipfelpunkt liegt stets am Ende der Exspirationsphase. Hierbei wurde die Latenzzeit der $CO_2$-Konzentrationskurve gegenüber dem zugehörigen Exspirationsbeginn berücksichtigt. Die Ermittlung des Exspirationsbeginns in der $CO_2$-Konzentrationskurve ermöglicht die Bestimmung des absoluten exspiratorischen Totraums. Um die Charakteristik der $CO_2$-Konzentrationskurve quantitativ wiedergeben zu können, wurde die nach Ablauf der halben Exspirationszeit herrschende $CO_2$-Konzentration mit der endexspiratorischen $CO_2$-Konzentration verglichen. Während beim Gesunden die in der Exspirationsluft enthaltene $CO_2$ sehr schnell ein gleichbleibendes, der Alveolarluft entsprechendes Niveau erreicht, steigt sie bei obstruktiven Ventilationsstörungen während der ganzen Exspiration sukzessiv an und erreicht an ihrem Ende auch ihren höchsten Punkt. Um das

Ausmaß der Verteilungsstörung und ihre medikamentöse Beeinflussung sichtbar zu machen, wurde daher der $CO_2$-Druckgradient zwischen der Mitte und dem Ende der Exspirationszeit bestimmt.

Eine Vergrösserung dieses Gradienten über 2 - 4 mm Hg bedeutet immer einen sukzessiven Anstieg des exspiratorischen $CO_2$-Druckes und somit eine sukzessive, obstruktive Verteilungsstörung (MATTHES u. ULMER (22) ). Die Angabe der $CO_2$-Werte in Absolutdrucken von mm Hg erfolgte durch Umrechnung nach den gewonnenen Eichwerten auf STPD (0 Grad Celsius, 760 mm Hg, trocken):

$$P_{CO_2} = (P - 47) \cdot CO_2\text{-Konzentration.}$$

Alle Einzelwerte der besprochenen Messgrößen sind aus Mittelwerten von je 5 Atemzügen gewonnen worden.

Krankengut

Bei 18 Patienten wurden insgesamt 35 Untersuchungen mit Hilfe der eingangs beschriebenen Methoden vorgenommen. Auf Grund der klinischen und funktionsanalytischen Voruntersuchungen bestand bei allen Patienten eine obstruktive Ventilationsstörung, gegebenenfalls verbunden mit einem obstruktiven Emphysem und Störungen des Gasaustausches. Die Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfung finden sich in Tabelle 1. Pathogenetisch und klinisch lag den Lungenfunktionsstörungen bei allen Patienten ein Asthma bronchiale oder eine chronische Bronchitis zugrunde. Das Ausmaß der Ruhe- oder Belastungsdyspnoe war unterschiedlich.

Im folgenden sind die klinischen Diagnosen der erwähnten Patienten aufgeführt:

B.F. 66 J.,m., obstruktives Lungenemphysem auf dem Boden eines länger bestehenden Asthma bronchiale, arterielle Hypertonie mit vermehrter Linksbelastung des Herzens.

B.H. 45 J., m., chronisch-obstruktives Emphysem mit chronischer Bronchitis und rezidivierenden Lungeninfekten.

D.E. 61 J., m., obstruktives Emphysem und chronische Bronchitis, Hypokaliaemie, apoplektischer Insult.

D.Joh. 69 J., m., chronische Bronchitis und obstruktives Emphysem mit chronischem Cor pulmonale, akute Exacerbation eines bereits öfter abgelaufenen Influenza- und Pneumococceninfektes der Lunge.

D.G. 54 J., m., chronische Bronchitis, Lungenanthrakose, alte Ulcera duodeni, essentielle Hypertonie.

D.J. 58 J., m., Asthma bronchiale mit chronischem Bronchialinfekt durch coliforme Bakterien der Cloacagruppe und spärlich vergrünend wachsende Streptococcen, Oberlappentbc. rechts.

E.S. 61 J., m., chronisches Cor pulmonale bei chronisch-obstruktivem Emphysem, Bronchialinfekt mit Proteus mirabilis und Diplococcus mucosus, Verdacht auf supraapicale Vorderwandinfarkte.

F.Th. 53 J., m., chronisch asthmoide Emphysembronchitis, cervicale Spondylarthrosis, multiple Rippenfrakturen, u.U. vernarbter Vorderwandinfarkt.

G.G. 41 J., m., spastische Bronchitis, Epipharyngitis, pulmonale Hypertonie, Pneumococceninfekt des Respirationstraktes.

H.G. 34 J., m., Asthma bronchiale mit Anfallshäufigkeit in den Sommermonaten, Heuschnupfen.

H.H. 57 J., m., chronisches Cor pulmonale bei chronisch obstruktivem Emphysem, erneut exacerbierter

Bronchialinfekt mit Pneumococcen und Influenzabakterien, Rechtsüberlastung des Herzens.

K.J. 54 J., m., ausgeprägtes obstruktives Emphysem auf dem Boden einer eitrigen Bronchitis durch Pneumococcen, respiratorische Acidose und Zeichen einer Rechtsinsuffizienz, epileptische Absencen.

R.R. 56 J., m., chronisches Cor pulmonale bei ausgeprägtem obstruktivem Emphysem, bronchopneumonische Infiltrationen, Rechtsüberlastung.

R.S. 59 J., w., Asthma bronchiale mit obstruktiver Ventilationsstörung, mäßig ausgeprägtes obstruktives Emphysem.

Sch.P. 64 J., m., kompensiertes Cor pulmonale, substantielles Lungenemphysem, chronische Bronchitis, Begleitbronchitis mit Coliinfekt der Luftwege, Rechtshypertrophie des Herzens.

S.L. 70 J., m., spastische Bronchitis, obstruktives Emphysem, Hypertonie, Linksüberlastung des Herzens.

St.H. 61 J., m., chronische Bronchitis, substernale Struma, leichte Hyperthyreose, diabetische Stoffwechsellage, labile Hypertonie, Adipositas.

W.M. 44 J., w., Status asthmaticus, Exacerbation eines Bronchialinfekts mit Pneumococcen.

Die Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfungen der aufgeführten Patienten sind aus Tabelle 1 ersichtlich.

Tabelle 1

| Pat. | Geschlecht | Alter Jahre | Größe (cm) | Gewicht (kg) | Vital-kapazität ($cm^3$) | Total-kapazität ($cm^3$) | Atemgrenzwert (1/min) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| B.F. | m. | 66 | 172 | 83,5 | 2930 | 6480 | 32,5 |
| B.H. | m. | 45 | 170 | 88 | 2890 | 3760 | 49,7 |
| D.E. | m | 61 | - | - | - | - | - |
| D.Joh. | m. | 69 | 156,5 | 41 | 1740 | 3900 | 16,2 |
| D.G. | m. | 54 | 186 | 85,5 | 3150 | 4730 | 57,2 |
| D.J.x | m. | 58 | 178 | 53 | 1880 | 4490 | 28,9 |
| E.S. | m. | 61 | 164 | 47 | 1810 | 6280 | 27,1 |
| F.Th.x | m. | 53 | 166 | 77 | 3270 | 5540 | 43,0 |
| G.G. | m. | 41 | 180 | 76 | 5500 | 8120 | 120 |
| H.G.x | m. | 34 | - | - | - | - | - |
| H.H. | m. | 57 | 165 | 76 | 2600 | 6190 | 28,0 |
| K.J. | m. | 54 | 171 | 67 | 1970 | 4350 | 17,7 |
| R.R.x | m. | 56 | 163 | 52,9 | 1750 | 5940 | 10,9 |
| R.S.x | w. | 59 | 152 | 57 | 2190 | 3740 | 29,8 |
| Sch.P. | m. | 64 | 164 | 44,5 | 1780 | 6930 | 14,9 |
| S.L. | m. | 70 | 158 | 60 | 2220 | 3910 | 37,7 |
| St.H.x | m. | 61 | 172 | 109,5 | 2450 | 4130 | 31,6 |
| W.M. | w. | 44 | 156 | 51 | 2610 | 4210 | 49,7 |

Fortsetzung Tabelle 1

| Pat. | 1-Sekundenkapazität (% d. Vitalkapazität) | $O_2$-Kapazität (Vol.%) | $O_2$-Sättigung (Sättg.%) | $CO_2$-Gehalt (Vol.%) | $CO_2$-Spannung (mm Hg) | Blut-$p_H$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| B.F. | 29,3 | 20,82 | 89,6 | 60,1 | 40,0 | 7,42 |
| B.H. | 48,3 | 20,20 | 93,7 | 59,7 | 42,5 | 7,39 |
| D.E.[x] | – | – | – | – | – | – |
| D.Joh. | 25,9 | 18,98 | 90,3 | 68,4 | 47,6 | 7,41 |
| D.G. | 65,3 | 20,85 | 94,8 | 55,3 | 36,8 | 7,42 |
| D.J.[x] | 26,8 | – | – | – | – | – |
| E.S. | 47,3 | 23,29 | 86,5 | 72,9 | 46,9 | 7,44 |
| F.Th.[x] | 34,0 | – | – | – | – | – |
| G.G. | 61,8 | 20,82 | 93,7 | 54,7 | 37,3 | 7,41 |
| H.G.[x] | – | – | – | – | – | – |
| H.H. | 28,8 | 24,1 | 78,0 | 81,1 | 56,3 | 7,40 |
| K.J. | 24,2 | 20,95 | 80,2 | 76,9 | 54,5 | 7,39 |
| R.R.[x] | 16,4 | – | – | – | – | – |
| R.S.[x] | 34,8 | – | – | – | – | – |
| Sch.P. | 21,4 | 19,37 | 89,7 | 69,6 | 47,4 | 7,41 |
| S.L.[x] | 34,3 | – | – | – | – | – |
| St.H.[x] | 51,9 | – | – | – | – | – |
| W.M. | 69,5 | 18,68 | 94,5 | 50,7 | 33,7 | 7,45 |

[x] Bei diesen Patienten mußte in Anbetracht der Schwere des klinischen Krankheitsbildes auf eine arterielle Punktion, in 2 Fällen sogar auf eine Lungenfunktionsprüfung verzichtet werden.

Ergebnisse

Um kurzfristige Wirkungen verschiedener Pharmaka auf die Atemmechanik und Ventilation im akuten Versuch zu prüfen, wurden bei einzelnen Gruppen von je 5 Patienten Einzeldosen von Micoren, Ephedrin, einer Kombination von Ephedrin mit Micoren, Euphyllin, Alupent, Prednisolon und Dexamethason verabreicht. Im folgenden werden die Ergebnisse der akuten Versuche in der obigen Reihenfolge wiedergegeben.

1) Ergebnisse einer einmaligen Gabe von Micoren

Micoren ist ein Atmungsanalepticum mit dem pharmakologischen Namen Prethcamid. Es besteht aus einem Gemisch zweier Alkyliminofettsäuren. Seine vorwiegend zentrale Wirkung beruht auf einer Stimulation der Atmungsimpulse und auf einer Steigerung der Empfindlichkeit des Atemzentrums gegenüber $CO_2$ (DOMENJOZ (6), BÜHLMANN u. BÖHN (3), ZEILHOFER u. BARZER (30) ). In den eigenen Untersuchungen wurde jeweils eine Ampulle des Analepticums zu 1,5 $cm^3$ = 225 mg intravenös injiziert. Als subjektive Erscheinungen traten bei allen Patienten ein Hitzegefühl im Kopf, Parästhesien in Form von Kribbeln, leichte motorische Unruhe, zuweilen auch starker Niesreiz auf.

Objektiv war die Wirkung des Micorens bereits während der Injektion in Form einer Zunahme der Ventilation zu bemerken. Dieser Effekt erreichte etwa 3 min nach Beginn der Injektion sein Maximum. In der Sammelkurve (Abb. 3 a), dem Durchschnittswert von 5 Versuchen, erreicht die Zunahme des Atemminutenvolumens zu diesem Zeitpunkt eine Steigerung um ca. 20%; gleichzeitig ergibt sich eine Frequenzsteigerung um etwa 10 %. Der endexspiratorische und der mittelexspiratorische $CO_2$-Druck sinken während des Maximums der Ventilationssteigerung ab. Dabei verringerte sich der $CO_2$-Druckgradient bei diesen 5 Patienten im Mittel von 6,25 - 4,20 mm Hg $P_{CO_2}$. Der Bronchialwiderstand

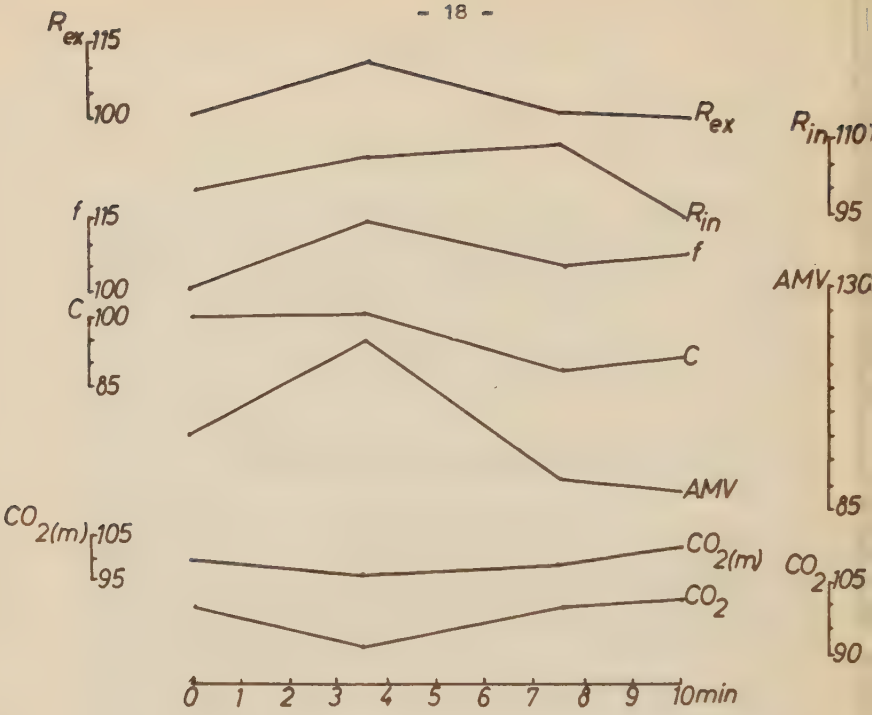



Abb. 3 a: Mittelwertskurven von 5 Patienten nach intravenöser Injektion von 0,225 g Micoren. Ordinate: prozentuale Abweichung der einzelnen Meßpunkte vom Ausgangswert (=100%), Abszisse: Zeit in min. $R_{ex}$ und $R_{in}$= exspiratorischer, bzw. inspiratorischer Bronchialwiderstand; f= Frequenz; C= Compliance; AMV= Atemminutenvolumen; $CO_{2(m)}$ = exspiratorisch- alveolarer Kohlensauredruck in der Mitte - und $CO_2$= exspiratorisch-alveolarer Kohlensauredruck am Ende der Exspiration.

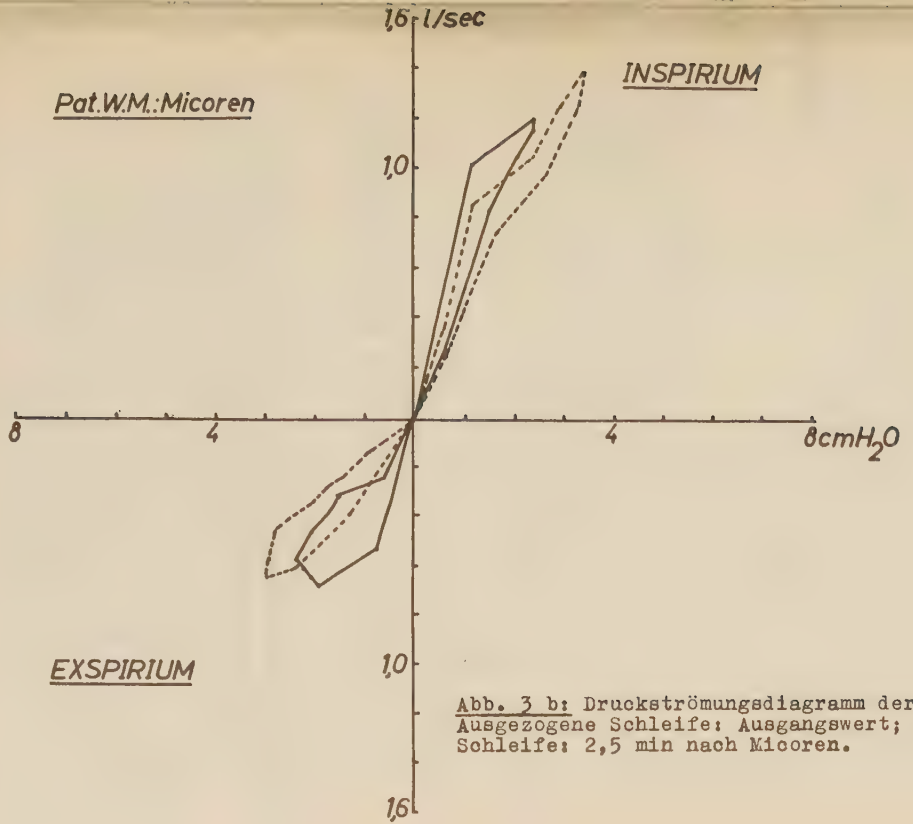



Abb. 3 b: Druckströmungsdiagramm der Patientin W.M. Ausgezogene Schleife: Ausgangswert; gestrichelte Schleife: 2,5 min nach Micoren.

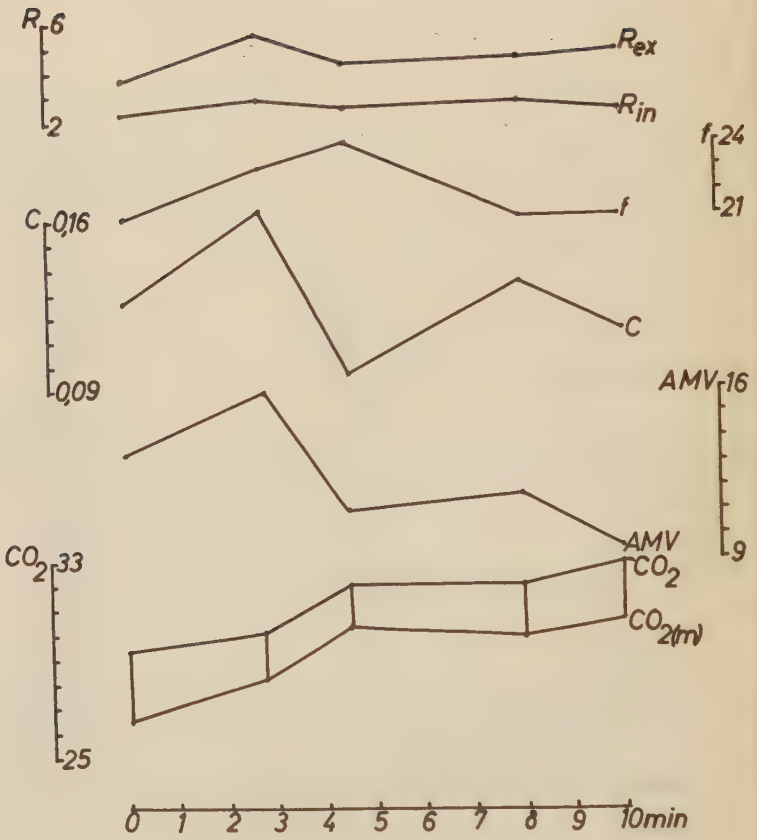



Abb. 3 c: Darstellung des Effektes von Micoren auf die Atemmechanik und den exspiratorischen $CO_2$-Druck über 10 min der Patientin W.M. $R_{ex}$ und $R_{in}$ = exspiratorische, bzw. inspiratorische Bronchialwiderstände in $\frac{cm\ H_2O}{l/sec}$; f = Frequenz in 1/min; C = dynamische Compliance in 1/cm $H_2O$; AMV = Atemminutenvolumen in l/min; $CO_2$ und $CO_{2(m)}$ = Kohlensäurespannung der Exspirationsluft in mm Hg (umgerechnet auf STPD) für den end- und mittelexspiratorischen Meßpunkt.

nahm unter der zentral bedingten Anregung der Ventilation vor allem exspiratorisch zu. Die Steigerung der exspiratorischen Widerstände beträgt 10 % des Ausgangspunktes. Um diesen Effekt deutlich zu machen, wurden Druckströmungsdiagramme von jeweils einer Atemphase vor und 2,5 - 4,5 min nach Applikation des Medikaments aufgestellt. Auf der Ordinate wurde die Strömungsgeschwindigkeit in l/sec, auf der Abszisse die alveolären Drucke in cm $H_2O$ aufgetragen. Verschiebungen der Druckströmungsschleifen auf den Koordinaten nach rechts in der inspiratorischen, nach links in der exspiratorischen Phase weisen auf eine Zunahme der viscösen Widerstände hin. Die Druckströmungsdiagramme der Patienten W.M. (Abb. 3 b), H.H. und D.Joh. weisen diesen Effekt auf, während bei den Patienten Sch.P. und D.J. die Widerstände gleich bleiben. Änderungen der Atemmechanik sind nach Micoren nur in geringem Umfang nachweisbar (Abb. 3 c). Bei 3 Patienten wurde eine Zunahme des exspiratorischen Bronchialwiderstands beobachtet. Sie ergibt sich aus einer Zunahme der Strömungsgeschwindigkeit in Zusammenhang mit der Ventilationssteigerung. Aufgrund des alinearen Verlaufes des Druckströmungsdiagrammes erfordert eine Steigerung des Durchflusses eine alineare Steigerung der Druckdifferenz zwischen Alveolar- und Munddruck. Hieraus resultiert nach dem Strömungsgesetz bei gleichbleibendem Querschnitt der Bronchien eine Zunahme des Reibungswiderstandes. Diese Beobachtung muß daher in erster Linie als sekundärer Effekt der Ventilationssteigerung gedeutet werden. Die Steigerung der viscösen Widerstände während induzierter Hyperventilation beruht auf Zunahme der Turbulenz (ROHRER (27) ) und druckpassiver Engerstellung der Bronchiolen während der Exspiration (HERZOG (18) ).

Tabelle 2

| | R ($\frac{cm\ H_2O}{l/sec}$) Insp. | Exsp. | $P_{el}$ (cm $H_2O$) | Vol.($cm^3$) | $CO_2$(mm Hg) a | b | C ($l/cmH_2O$) | f 1/min |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pat. Sch.P. 16.4.62 | | xx | | | | | | |
| vor Micoren | 4,0 | 10,7 | 2,72 | 650 | 38,3 | 44,8 | 0,239 | 19 |
| 4,5-5,5 min nach Mic.[x] | 3,8 | 10,0 | 3,02 | 650 | 39,10 | 43,9 | 0,213 | 19 |
| 7 - 8 min " " | 4,0 | 11,5 | 3,56 | 560 | 36,8 | 43,8 | 0,157 | 21 |
| 10 min " " | 3,8 | 9,8 | 2,80 | 610 | 39,0 | 45,8 | 0,218 | 18 |
| 13-13,5 min " " | 3,4 | 9,1 | 2,68 | 650 | 35,6 | 43,2 | 0,242 | 19 |
| Pat. H.H. 16.4.62 | | | | | | | | |
| vor Micoren | 4,4 | 14,0 | 6,87 | 600 | 42,4 | 51,8 | 0,0874 | 25 |
| 3 min nach Mic. | 4,7 | 13,7 | 8,27 | 550 | 40,0 | 43,6 | 0,0666 | 30 |
| 6 min " " | 6,0 | 11,5 | 6,93 | 530 | 39,5 | 52,7 | 0,0765 | 26 |
| 9-10 min " " | 4,8 | 13,0 | 7,00 | 480 | 40,8 | 52,0 | 0,0686 | 28 |
| 12 min " " | 4,8 | 11,2 | 6,94 | 490 | 37,6 | 50,4 | 0,0706 | 28 |
| Pat. D.Joh. 18.4.62 | | xx | | | | | | |
| vor Micoren | 4,2 | 11,7 | 7,72 | 400 | 37,2 | 45,2 | 0,0518 | 23 |
| 2-3 min nach Mic. | 6,6 | 7,3 | 6,92 | 400 | 41,2 | 47,7 | 0,0579 | 12 |
| 7-8 min " " | 8,0 | 12,1 | 6,57 | 405 | 42,3 | 47,4 | 0,0617 | 13 |
| 10 min " " | 4,8 | 16,2 | 6,23 | 415 | 39,7 | 44,8 | 0,0666 | 12 |

Fortsetzung Tabelle 2

| | R ($\frac{cm\ H_2O}{l/sec}$) | | $P_{el}$ (cm $H_2O$) | Vol.($cm^3$) | $CO_2$(mm Hg) | | C ($l/cmH_2O$) | f(1/min) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Insp. | Exsp. | | | a | b | | |
| Pat. D.J. 18.4.62 | | | | | | | | |
| vor Micoren | 1,5 | 5,3 | 4,00 | 610 | 44,6 | 49,2 | 0,152 | 17 |
| 4 min nach Mic. | 1,4 | 5,6 | 4,32 | 680 | 39,2 | 43,2 | 0,157 | 22 |
| 7 min " " | 1,3 | 5,0 | 3,63 | 530 | 41,2 | 44,9 | 0,146 | 19 |
| 10 min " " | 1,4 | 4,7 | 3,33 | 500 | 43,8 | 46,3 | 0,150 | 22 |
| Pat. W.M. 8.5.62 | | | | | | | | |
| vor Micoren | 2,3 | 3,70 | 4,78 | 600 | 26,6 | 29,4 | 0,1255 | 22 |
| 2,5-3 min nach Mic. | 2,9 | 5,50 | 4,24 | 690 | 28,1 | 30,2 | 0,1628 | 23 |
| 4-5 min " " | 2,5 | 4,32 | 4,84 | 460 | 30,4 | 32,0 | 0,0951 | 24 |
| 8 min " " | 2,7 | 4,36 | 4,06 | 540 | 29,9 | 32,0 | 0,133 | 21 |
| 10 min " " | 2,3 | 4,78 | 3,94 | 450 | 30,6 | 32,9 | 0,114 | 21 |

x starker niesreiz
xx $R_{ex}$-Werte wurden für 0,25 l/sec bestimmt

R = inspiratorischer und exspiratorischer Bronchialwiderstand
$P_{el}$ = elastische Druckdifferenz
Vol. = Atemvolumen
$CO_2$ a = mittelexspiratorischer) } Kohlensäuredruck
$CO_2$ b = endexspiratorischer )
C = Compliance
f = Frequenz

Die geringe Abnahme des mittel- und endexspiratorischen $CO_2$-Druckes ist zunächst in erster Linie als Folge der Ventilationssteigerung zu beurteilen. Die $CO_2$-Drucke kehren nach Beendigung der Ventilationssteigerung wieder zum Ausgangswert zurück. Die Änderung der alveolären Ventilation ist nach einmaliger Gabe des Atmungsanalepticums auf die Dauer der Ventilationssteigerung beschränkt und somit kurzfristig.

Die Ergebnisse der Versuche nach einmaliger Gabe von Micoren sind aus Tabelle 2 ersichtlich.

2) Ergebnisse einer einmaligen Gabe von Ephedrin

Das Ephedrinmolekül ist chemisch dem des Adrenalins verwandt, hat aber zusätzlich eine primär gefäßerweiternde, ferner eine zentralerregende Wirkung (EICHHOLTZ (5) ). Die letztere betrifft in der Hauptsache die Großhirnrinde und die Medulla oblongata. Die Anwendung des Ephedrins bei Bronchialobstruktion beruht auf seiner Wirkung auf die glatte Muskulatur, d.h. auf einer Bronchospasmolyse. Im Rahmen der Versuche wurde jeweils eine Ampulle zu 1 cm³ = 25 mg intravenös injiziert. Kurz nach der Injektion trat bei allen Patienten eine expectorierende Wirkung auf.

Die Messung der objektiven Größen ergab ein sehr uneinheitliches Bild hinsichtlich des Zeitpunktes des Wirkungsmaximums, das zwischen 5 - 12 min erreicht wurde. Die Untersuchung der Wirkungsweise zielte vor allem auf die atemmechanischen Effekte ab. Sie sind jedoch sekundär von einer frühzeitig eintretenden zentralen Ventilationssteigerung überlagert. Der exspiratorische Widerstand sinkt in einem Zeitraum von 12 min um 16 % ab. Der inspiratorische Widerstand bleibt, abgesehen von einigen Schwankungen, im wesentlichen unverändert. Ferner zeigt sich

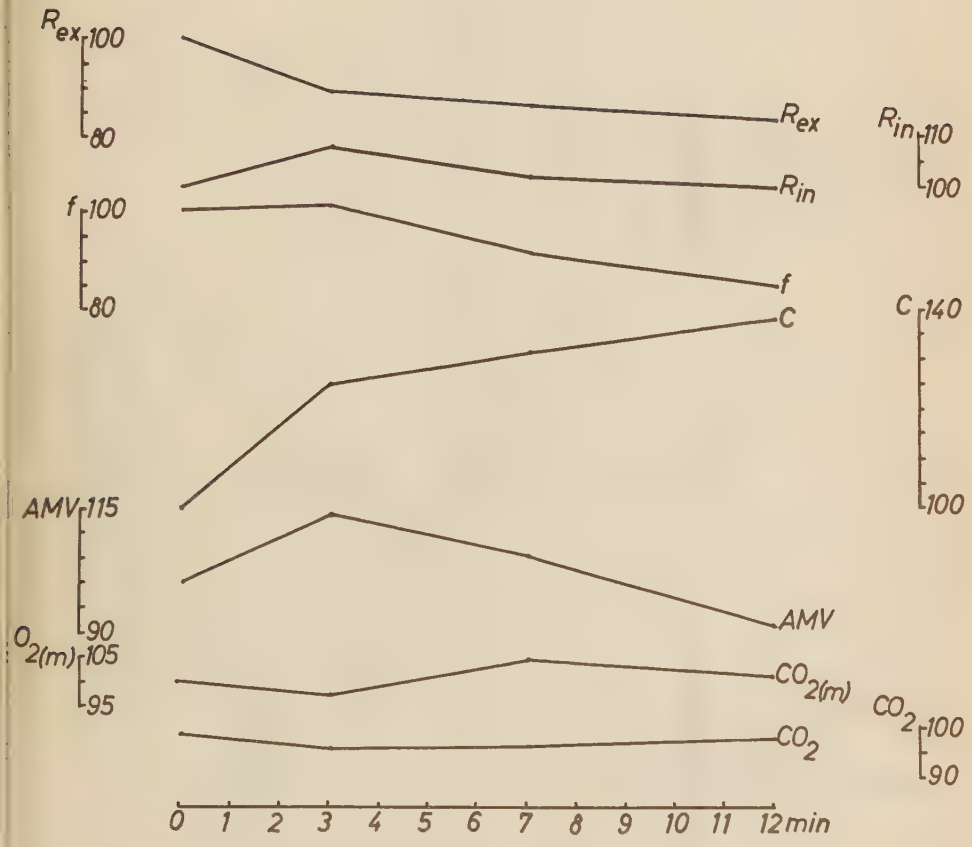



Abb. 4 a: Mittelwertskurven von 5 Patienten nach intravenöser Injektion von 0,025 g Ephedrin. hydrochloric. Beschriftung wie in Abb. 3 a.

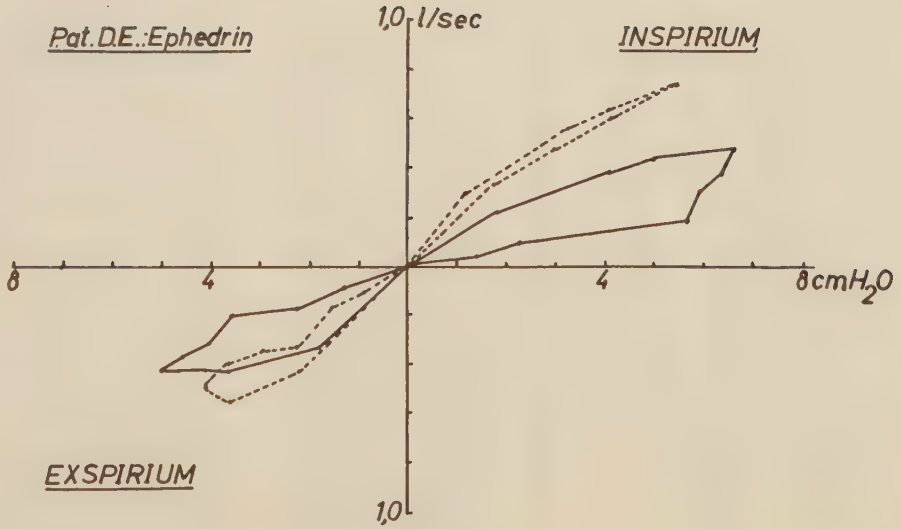



Abb. 4 b: Druckströmungsdiagramme des Patienten D.E. Ausgezogene Schleife: Ausgangswert; gestrichelte Schleife: 10 min nach Injektion Ephedrin.

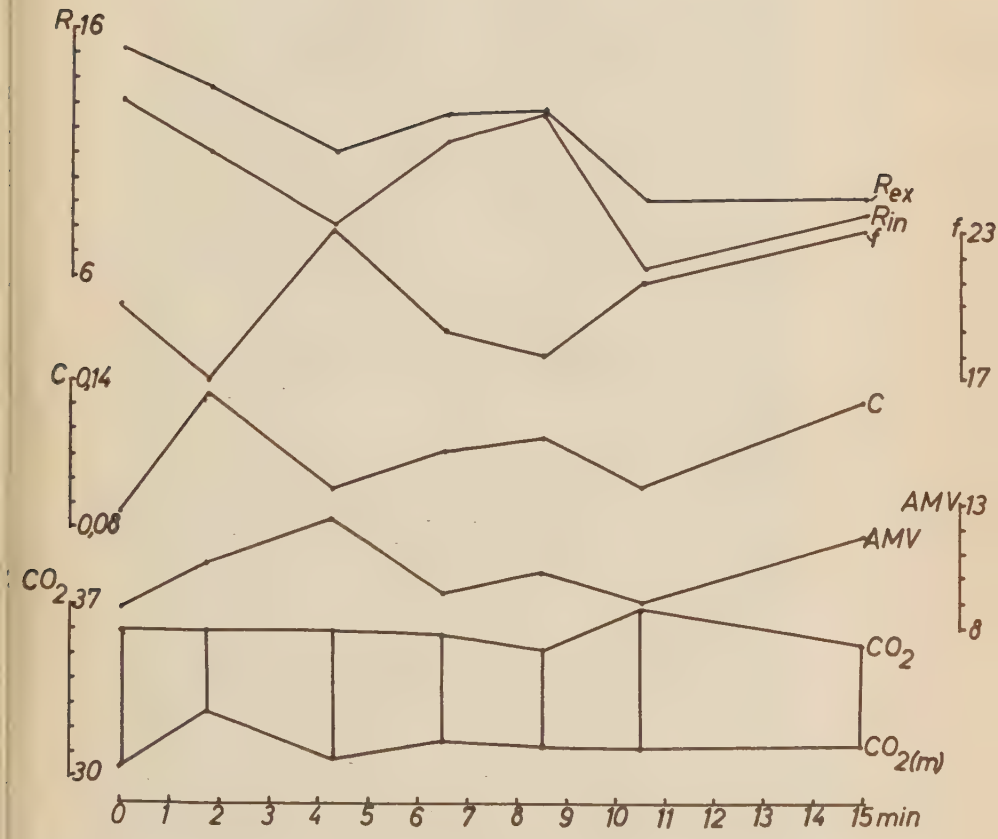



Abb. 4 c: Darstellung des Effektes von Ephedrin auf die Atemmechanik und den exspiratorischen $CO_2$-Druck beim Patienten D.E. Beschriftung wie in Abb. 3 c.

eine deutliche Zunahme der dynamischen Compliance (Abb. 4 a). Die Abnahme des exspiratorischen Bronchialwiderstandes kann bei gleichzeitigem Ansteigen des Atemminutenvolumens als Ausdruck einer Kaliber-erweiterung bzw. einer Zunahme des Gesamtquerschnitts gedeutet werden. Hierfür kommen 2 Mechanismen in Betracht, nämlich der Angriff an der glatten Muskulatur mit Bronchospasmolyse und die Freilegung sekretverschlossener Zuleitungen. Dieser letztere Gesichtspunkt scheint besonders nach Verabreichung von Ephedrin von Bedeutung zu sein, da bei allen Patienten gegen Ende der Injektion produktiver Husten mit Förderung von reichlichen Sekretmengen auftrat. Diese Deutung wird durch den signifikanten Anstieg der dynamischen Compliance bekräftigt. Die Zunahme des dynamischen Dehnbarkeitskoeffizienten spricht für eine Besserung der mechanischen Verteilungsstörung und eine Vergrößerung der ventilationsfähigen Kapazität durch Freilegung oder Erweiterung bronchialer Zuleitungen. Eine Zunahme der dynamischen Compliance tritt bei 4 von 5 Patienten, nämlich D.J., Sch.P., D.E. und R.R. in Erscheinung. Aus den Druckströmungsdiagrammen wird deutlich, daß der viscöse Widerstand bei 3 Patienten, nämlich D.E. (Abb. 4 b u. c), F.Th. und Sch.P. in Zeiträumen zwischen 8,5 - 11 min nach der Injektion abgenommen hat.

Ähnlich wie unter der Wirkung von Micoren tritt etwa 3 min nach Injektion von Ephedrin eine flüchtige Abnahme der mittel- und endexspiratorischen $CO_2$-Drucke in Erscheinung. Sie ist vermutlich auf die initiale zentrale Atmungsstimulation zurückzuführen. Die $CO_2$-Drucke erreichen schon

Tabelle 3

| | R ($\frac{cm\ H_2O}{l/sec}$) Insp. | R ($\frac{cm\ H_2O}{l/sec}$) Exsp. | $P_{el}$ (cm $H_2O$) | Vol.($cm^3$) | $CO_2$(mm Hg) a | $CO_2$(mm Hg) b | C (1/cm$H_2O$) | f(1/min) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Pat. D.E. 19.3.62** | | x | | | | | | |
| vor Ephedrin | 13,1 | 15,1 | 5,1 | 440 | 30,4 | 35,9 | 0,0864 | 20 |
| 1,5-2 min nach Ephedr. | 11,1 | 13,7 | 5,7 | 620 | 32,6 | 35,9 | 0,134 | 17 |
| 4-4,5 min " " | 8,2 | 11,1 | 5,9 | 540 | 30,7 | 35,9 | 0,0950 | 23 |
| 6-7 min " " | 11,6 | 12,7 | 4,5 | 495 | 31,4 | 35,7 | 0,111 | 19 |
| 8-9 min " " | 12,9 | 12,9 | 4,8 | 560 | 31,2 | 35,0 | 0,116 | 18 |
| 10-11 min " " | 6,7 | 9,3 | 4,5 | 430 | 31,1 | 36,7 | 0,0965 | 21 |
| 15 min " " | 8,9 | 9,5 | 3,9 | 510 | 31,2 | 35,3 | 0,130 | 23 |
| **Pat. Sch.P. 22.3.62** | | x | | | | | | |
| vor Ephedrin | 16,6 | 23,6 | 7,5 | 390 | 36,5 | 49,8 | 0,0520 | 24 |
| 2 min nach Ephedrin | 14,2 | 23,6 | 5,0 | 390 | 33,8 | 46,8 | 0,0880 | 24 |
| 5-6 min " " | 15,4 | 25,2 | 5,2 | 400 | 31,9 | 42,3 | 0,0710 | 21 |
| 8-9 min " " | 12,0 | 22,2 | 5,1 | 500 | 34,4 | 47,3 | 0,0999 | 20 |
| 12-13 min" " | 15,6 | 23,2 | 3,7 | 390 | 28,8 | 42,3 | 0,1055 | 22 |
| 15-16 min" " | 13,4 | 20,0 | 4,0 | 425 | 35,3 | 45,7 | 0,106 | 20 |
| 20 min" " | 11,6 | 20,0 | 4,3 | 505 | 31,5 | 42,6 | 0,117 | 20 |

Fortsetzung Tabelle 3

| | R ($\frac{cm\ H_2O}{l/sec}$) Insp. | Exsp. | $P_{el}$ (cm $H_2O$) | Vol.($cm^3$) | $CO_2$(mm Hg) a | b | C (1/cm$H_2O$) | f(1/min) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pat. F.Th. 26.3.62 | | | | | | | | |
| vor Ephedrin | 6,8 | 9,5 | 4,7 | 650 | 31,6 | 37,3 | 0,1395 | 20 |
| 2-3 min nach Ephedr. | 7,0 | 10,9 | 6,2 | 620 | 31,2 | 36,6 | 0,1000 | 21 |
| 5-6 min " " | 6,8 | 11,1 | 6,1 | 670 | 31,2 | 36,4 | 0,1092 | 22 |
| 8-9 min " " | 6,5 | 9,2 | 5,7 | 570 | 30,6 | 35,2 | 0,1050 | 24 |
| 11 min " " | 5,3 | 8,1 | 5,7 | 630 | 33,0 | 37,6 | 0,1120 | 15 |
| 14-15 min n. " | 4,0 | 7,2 | 5,7 | 730 | 32,8 | 36,8 | 0,1264 | 14 |
| 20 min " " | 4,8 | 7,1 | 5,3 | 550 | 30,2 | 36,2 | 0,1040 | 25 |
| Pat. D.J. 27.3.62 | | | | | | | | |
| vor Ephedrin | 11,0 | 39,6 | 31,6 | 320 | 37,6 | 47,2 | 0,0110 | 48 |
| 3,5-4 min nach Ephedr. | 12,8 | 29,6 | 36,2 | 350 | 29,9 | 41,3 | 0,00968 | 48 |
| 6,5-7 min " " | 13,2 | 35,6 | 28,2 | 420 | 43,2 | 49,3 | 0,01490 | 29 |
| 10-11 min " " | 12,8 | 35,6 | 29,9 | 410 | 40,4 | 48,7 | 0,0137 | 31 |
| 14-15 min " " | 12,4 | 34,8 | 29,4 | 390 | 41,1 | 48,5 | 0,01325 | 30 |
| 20 min " " | 12,8 | 36,4 | 26,2 | 370 | 37,8 | 44,4 | 0,01450 | 32 |
| Pat. R.R. 27.6.62 | x | xx | | | | | | |
| vor Ephedrin | 16,0 | 58,0 | 9,8 | 410 | 37,8 | 49,3 | 0,0418 | 16 |
| 3 min nach Ephedrin | 24,7 | 39,3 | 6,7 | 450 | 41,6 | 50,8 | 0,0672 | 19 |
| 7 min " " | 21,1 | 40,1 | 9,6 | 500 | 43,4 | 50,6 | 0,0520 | 16 |
| 10 min " " | 25,8 | 49,8 | 6,8 | 490 | 43,4 | 51,3 | 0,0721 | 14 |

x Werte wurden bei 0,25 l/sec bestimmt

xx Werte wurden zwischen 0,13 - 0,20 l/sec bestimmt

nach 5 - 10 min ihren Ausgangswert wieder, obwohl zu diesem Zeitpunkt erst das Maximum der Bronchialwiderstandsabnahme und des Anstiegs der Compliance eintritt (Abb. 4 a). Nach 5 - 10 min, d.h. zum Zeitpunkt des Wirkungsmaximums auf die Atemmechanik, ist sowohl die Steigerung des Atemminutenvolumens, als auch die der alveolären Ventilation abgeklungen. Die atemmechanischen Änderungen gehen zeitlich nicht mit denen der alveolären Ventilation parallel. Letztere richten sich nach der Gesamtventilation. Die geringe Besserung der Atemmechanik bleibt ohne wesentlichen Effekt auf die alveoläre Ventilation.

Die Einzelergebnisse der Ephedrinversuche gibt Tabelle 3 wieder.

3) Ergebnisse einer einmaligen Gabe von Ephedrin-Micoren

Die Anwendung einer Kombination eines Bronchospasmolytikums mit einem Atemanaleptikum beruht auf folgenden Überlegungen: Atmungsstimulantien bleiben, wie in der Gruppe der Micorenversuche gezeigt wurde, auf den alveolären Gasaustausch weitgehend wirkungslos, weil die mechanischen Ventilationsbedingungen der Peripherie hierdurch nicht primär zu beeinflussen sind. Durch die Steigerung der Ventilation wird vielmehr unter Berücksichtigung der Charakteristik des Druckstromstärkediagramms eine dynamische Steigerung der Atemwiderstände hervorgerufen. Die Folge wäre eine Steigerung der Atemarbeit und der Dyspnoe ohne adäquate Besserung der alveolären Ventilation. Aus diesem Grunde wird die Frage geprüft, inwieweit der Effekt einer zentralen Atmungsstimulation auf die alveoläre Ventilation durch Herabsetzung der Bronchialwiderstände mittels Bronchospasmolyse verbessert werden kann. Die Anwendung von Micoren bei obstruktiven Ventilationsstörungen nach vorheriger Gabe eines Bronchospasmolytikums wurde schon von BÜHLMANN und BEHN (3) empfohlen. In den akuten Versuchen wurden 0,225 g Micoren im Abstand von 6 - 10 min nach Injektion von 0,025 g Ephedrin injiziert und hierbei wiederum deren Effekt auf

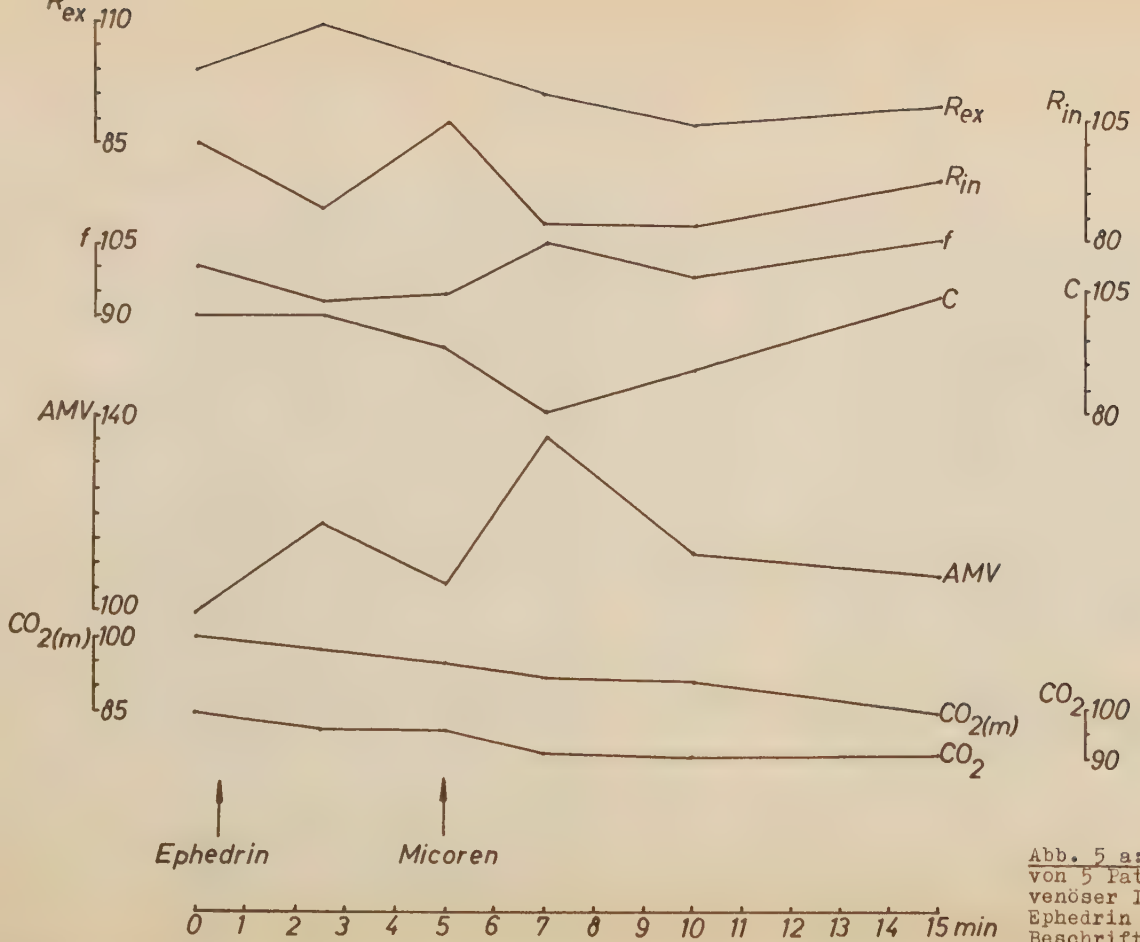



Abb. 5 a: Mittelwertskurven von 5 Patienten nach intravenöser Injektion von 0,025 g Ephedrin und 0,225 g Micoren. Beschriftung wie in Abb. 3 a.

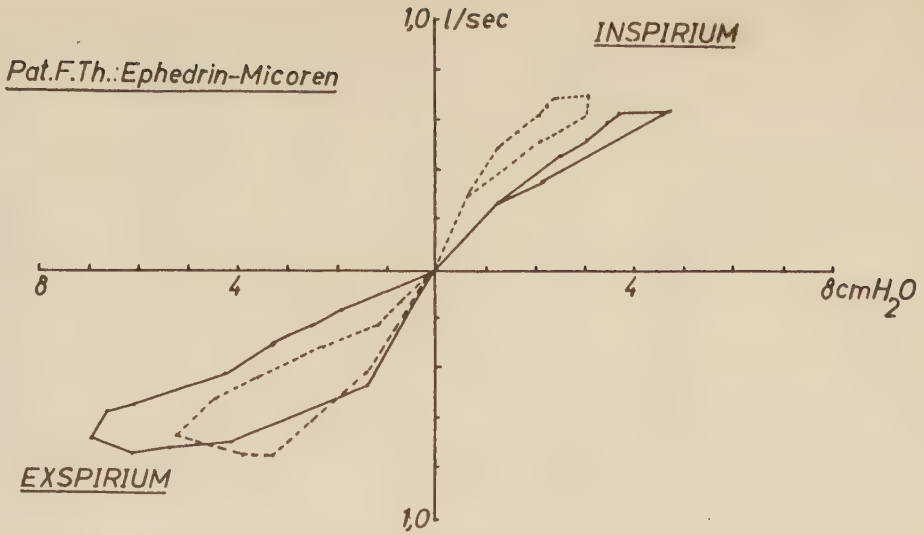



Abb. 5 b: Druckströmungsdiagramm des Patienten F.Th. Ausgezogene Schleife: Ausgangswert; gestrichelte Schleife: 6 min nach Injektion von Ephedrin, 3 min nach Injektion von Micoren.

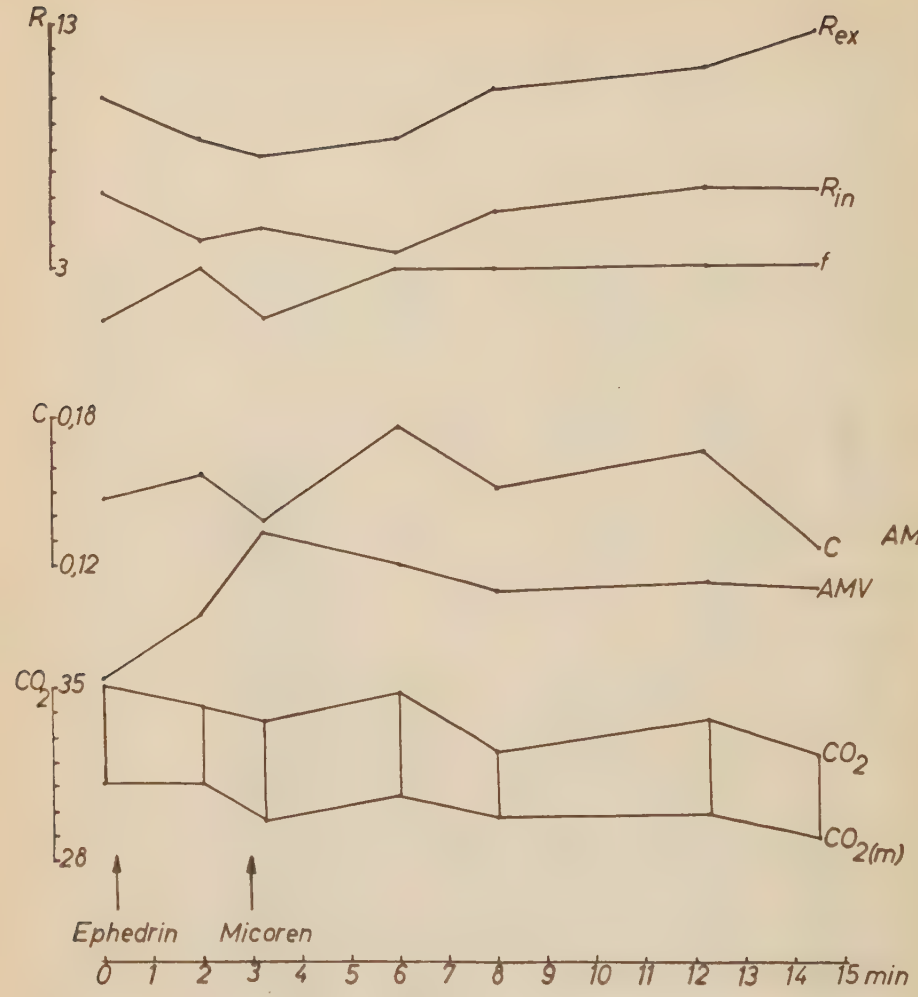



Abb. 5 c: Darstellung des Effektes von Ephedrin und Micoren auf die Atemmechanik und den exspiratorischen $CO_2$-Druck über 15 min beim Patienten F.Th. Beschriftung wie in Abb. 3 c.

die Atemmechanik und die alveoläre Ventilation geprüft.

Aus den Sammelkurven der Gruppen 1 und 2 (Abb. 3 a und 4 a) geht hervor, daß die Maximaleffekte etwa 7 min nach Ephedrin und 2 - 3 min nach Micoren zu erwarten sind. In der Sammelkurve der kombinierten Medikation von Ephedrin und Micoren (Abb. 5 a) wird der erwartete Effekt an einer Veränderung aller 6 gemessenen Größen sichtbar. War nach Micoren keine Abnahme, sondern eine Zunahme des viscösen Widerstands zu bemerken, so tritt nach vorheriger Gabe von Ephedrin eine deutliche Abnahme des viscösen Widerstandes ein. Sie beträgt für die Exspiration 11 %, für die Inspiration 16 %. Diese Widerstandsabnahme kommt trotz Steigerung des Atemminutenvolumens um 35 % zustande. Die Widerstandsabnahme würde sich also bei gleichbleibendem Atemminutenvolumen und gleichen Strömungsgeschwindigkeiten noch verdeutlichen. Die Änderungen der viscösen Widerstände zeigen sich auch im Druckströmungsdiagramm (Abb. 5 b). Bei den Patienten E.S., K.J., F.Th. (Abb. 5 c) waren die Bedingungen der Luftströmung bereits vor der Gabe von Micoren gebessert. Bei den Patienten D.J. und D.Joh. blieb der Bronchialwiderstand bei gleichzeitiger Steigerung des Atemminutenvolumens unverändert. Berücksichtigt man, daß eine Zunahme des Atemminutenvolumens bei gleichbleibendem Bronchialquerschnitt eine Steigerung des Bronchialwiderstandes bewirken würde, so läßt sich der trotz Ventilationssteigerung unveränderte Widerstand nur mit einer Erweiterung des Bronchialquerschnittes durch die vorhergehende Ephedrinwirkung erklären.

Der Anstieg des Atemminutenvolumens geht hier mit einer nur geringfügigen Frequenzzunahme einher. Die geringe Ab-

nahme der dynamischen Compliance nach Micorengabe ist offensichtlich, wie in Gruppe 1, Folge der Steigerung der Atemfrequenz. Sie ist auf die Dauer der Frequenz- und Ventilationssteigerung begrenzt. Nach Abklingen der zentralen Micorenwirkung erreicht die dynamische Compliance wieder ihren Ausgangswert. Die aveolär-endexspiratorischen $CO_2$-Drucke nehmen während der gesamten Versuchsdauer kontinuierlich um insgesamt 4 mm Hg $P_{CO_2}$ ab. Der Druckgradient zwischen der Mitte und dem Ende der Exspiration nimmt von 7,36 auf 5,91 mm Hg $P_{CO_2}$ ab. Im Einzelfall sind die pharmakodynamisch induzierten Änderungen der Atemmechanik und der Ventilation weniger übersichtlich als in der Sammelkurve. Dies ist wohl in erster Linie auf die große Schwankungsbreite des Wirkungseintritts des Ephedrins zurückzuführen, so daß die Wirkungsmaxima von Ephedrin und Micoren zeitlich nicht immer zusammentreffen. Bei alleiniger Gabe von Ephedrin werden zwar die Bronchialwiderstände deutlich herabgesetzt, jedoch haben die $CO_2$-Drucke bereits 8 - 12 min nach Gabe des Medikaments ihren Ausgangswert wieder erreicht. Nach alleiniger Gabe von Micoren ergibt sich außer einer flüchtigen Senkung der $CO_2$-Drucke bei gleichzeitiger Zunahme der Lungenwiderstände infolge der Ventilationssteigerung ebenfalls kein nachhaltiger Effekt auf die alveoläre Ventilation und die exspiratorisch-alveolären $CO_2$-Drucke. Die Sammelkurve der kombinierten Versuchsserie zeigt jedoch, daß die Koppelung einer Verbesserung der Atemmechanik durch vorhergehende Gabe von Ephedrin mit einer zentralen Atmungsstimulation und peripheren Ventilationssteigerung eine langerdauernde und quantitativ wesentlich stärkere Senkung der exspiratorischen $CO_2$-Drucke bewirken kann. Das Versuchsergebnis läßt den Schluß zu, daß einerseits eine zentrale Atmungsstimulation ihre volle Wirkung auf die alveoläre Ventilation nur nach

Tabelle 4

| | R ($\frac{cm\ H_2O}{l/sec}$) Insp. | Exsp. | $P_{el}$ (cm $H_2O$) | Vol.($cm^3$) | $CO_2$(mm Hg) a | b | C ($l/cmH_2O$) | f 1/min |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Pat. E.S. 14.2.62** | | | | | | | | |
| vor Ephedrin | 5,4 | 10,3 | 4,65 | 660 | 29,8 | 44,0 | 0,142 | 31 |
| 2-2,5 min nach Ephedr. | 4,1 | 11,2 | 6,15 | 870 | 27,7 | 37,8 | 0,141 | 29 |
| 4-4,5 min " " | 5,0 | 9,5 | 4,71 | 820 | 28,9 | 39,3 | 0,143 | 27 |
| 6-6,5 min " " | 5,0 | 11,4 | 5,50 | 770 | 29,8 | 39,2 | 0,141 | 30 |
| 8 min " " | 5,0 | 9,0 | 5,00 | 720 | 29,6 | 39,0 | 0,144 | 29 |
| 2,5 min nach Micoren | 5,2 | 10,7 | 7,50 | 950 | 28,4 | 36,2 | 0,127 | 26 |
| 3,5-4 min " " | 5,0 | 11,4 | 5,71 | 905 | 29,4 | 38,8 | 0,158 | 27 |
| 5 min " " | 4,6 | 10,4 | 6,07 | 840 | 29,8 | 37,8 | 0,139 | 26 |
| 6-6,5 min " " | 5,6 | 9,7 | 4,50 | 625 | 25,2 | 37,8 | 0,138 | 30 |
| 8 min " " | 5,7 | 8,6 | 4,30 | 590 | 20,5 | 39,6 | 0,137 | 29 |
| 10 min " " | 4,8 | 9,7 | 4,22 | 580 | 21,4 | 39,0 | 0,138 | 32 |
| **Pat. D.J. 7.2.62** | | | | | | | | |
| vor Ephedrin | 1,4 | 2,0 | 1,86 | 890 | 30,3 | 33,2 | 0,479 | 19 |
| 1 min nach Ephedrin | 1,2 | 2,4 | 3,23 | 1000 | 29,4 | 32,3 | 0,310 | 20 |
| 3 min " " | 0,8 | 2,2 | 1,75 | 1000 | 31,4 | 33,7 | 0,570 | 19 |
| 5 min " " | 1,0 | 2,2 | 2,12 | 920 | 28,6 | 32,4 | 0,434 | 20 |
| 7 min " " | 0,7 | 2,2 | 2,14 | 1110 | 28,4 | 32,0 | 0,520 | 12 |
| 2 min nach Micoren | 1,0 | 2,7 | 4,20 | 1320 | 24,8 | 29,2 | 0,212 | 21 |
| 4 min " " | 0,9 | 2,4 | 2,17 | 990 | 25,1 | 28,4 | 0,455 | 20 |
| 6 min " " | 0,7 | 1,7 | 1,22 | 840 | 25,5 | 29,4 | 0,688 | 20 |
| 8 min " " | 0,6 | 1,8 | 1,44 | 850 | 26,0 | 29,4 | 0,590 | 20 |
| 10 min " " | 0,6 | 1,5 | 1,16 | 820 | 28,8 | 32,5 | 0,715 | 19 |

Fortsetzung Tabelle 4

| | R ($\frac{cm\ H_2O}{l/sec}$) | | $P_{el}$ (cm $H_2O$) | Vol.($cm^3$) | $CO_2$(mm Hg) | | C ($l/cmH_2O$) | f(1/min) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Insp. | Exsp. | | | a | b | | |
| Pat. K.J. 22.2.62 | | x | | | | | | |
| vor Ephedrin | 12,4 | 15,6 | 6,90 | 420 | 48,2 | 55,5 | 0,0608 | 29 |
| 2 min nach Ephedrin | 14,8 | 19,4 | 11,10 | 530 | 44,6 | 52,6 | 0,0477 | 27 |
| 4 min " " | 15,6 | 16,4 | 9,60 | 490 | 43,5 | 54,3 | 0,0510 | 29 |
| 6 min " " | 13,4 | 13,3 | 9,90 | 510 | 42,9 | 54,9 | 0,0515 | 27 |
| 2 min nach Micoren | 10,3 | 14,8 | 10,30 | 530 | 50,4 | 54,0 | 0,0512 | 28 |
| 4 min " " | 11,2 | 15,8 | 7,50 | 540 | 45,8 | 55,2 | 0,0746 | 26 |
| 6 min " " | 10,6 | 17,4 | 8,60 | 570 | 45,0 | 52,0 | 0,0664 | 26 |
| 8 min " " | 11,6 | 18,8 | 6,00 | 480 | 42,9 | 54,9 | 0,0800 | 26 |
| 10 min " " | 10,8 | 14,0 | 6,80 | 450 | 35,6 | 52,0 | 0,0662 | 28 |
| Pat. F.Th. 13.3.62 | | | | | | | | |
| vor Ephedrin | 6,1 | 10,0 | 4,00 | 590 | 31,1 | 35,1 | 0,147 | 21 |
| 2 min nach Ephedrin | 4,2 | 8,3 | 4,22 | 650 | 31,1 | 34,2 | 0,154 | 23 |
| 3-3,5 min nach " | 4,7 | 7,6 | 6,28 | 870 | 29,6 | 33,7 | 0,138 | 21 |
| 3 min " Micoren | 3,6 | 8,2 | 4,22 | 740 | 30,3 | 34,8 | 0,176 | 23 |
| 5 min " " | 5,2 | 10,1 | 4,56 | 690 | 29,7 | 32,4 | 0,151 | 23 |
| 7 min " " | 5,6 | 12,9 | 4,28 | 750 | 29,9 | 32,0 | 0,176 | 17 |
| 9-9,5 min " " | 6,2 | 11,0 | 4,00 | 660 | 29,9 | 33,8 | 0,165 | 23 |
| 11-12 min " " | 6,0 | 12,5 | 5,17 | 650 | 28,9 | 32,2 | 0,126 | 23 |
| Pat. D.Joh. 25.4.62 | | | | | | | | |
| vor Ephedrin | 6,7 | 17,3 | 6,92 | 570 | 42,6 | 51,0 | 0,0825 | 17 |
| 2 min nach Ephedrin | 8,6 | 19,0 | 8,20 | 700 | 43,3 | 51,5 | 0,0852 | 12 |
| 4 min " " | 11,3 | 22,3 | 8,00 | 640 | 39,4 | 49,6 | 0,0800 | 14 |
| 2 min nach Micoren | 7,3 | 17,3 | 10,07 | 620 | 36,6 | 45,6 | 0,0619 | 21 |
| 4-5 min " " | 7,5 | 17,7 | 7,16 | 590 | 33,5 | 45,5 | 0,0824 | 17 |
| 6-7 min " " | 8,8 | 19,1 | 7,95 | 600 | 35,6 | 43,3 | 0,0755 | 18 |
| 10 min " " | 9,5 | 20,7 | 8,55 | 540 | 35,3 | 42,9 | 0,0635 | 20 |

x Werte wurden für 0,25 l/sec bestimmt

vorhergehender Herabsetzung der peripheren Atemwiderstände erreichen kann. Die Abnahme der exspiratorischen $CO_2$-Drucke nach kombinierter Ephedrin-Licoren-Applikation läßt im Vergleich zu den isolierten Effekten der beiden Pharmaka den Schluß zu, daß die Kombination einen synergistischen Effekt auf die alveoläre Ventilation zur Folge haben kann. Dies wird besonders durch die Beobachtung verdeutlicht, daß eine wesentliche und länger anhaltende Senkung des exspiratorischen $CO_2$-Drucks nur durch die Kombination von Ephedrin und Licoren erzielt wurde.

Tabelle 4 gibt die Meßergebnisse der einzelnen Versuche nach kombinierter Gabe von Ephedrin und Licoren wieder.

4) Ergebnisse einer einmaligen Gabe von Euphyllin

Euphyllin ist eine wasserlösliche Mischung gleicher Teile des primären und sekundären Salzes von Theophyllin-Aethylendiamin. Es gilt als das am stärksten wirksame Bronchospasmolyticum aus der Gruppe der Purinkörper. Ferner besitzt es eine flüchtige zentral atmungserregende Wirkung (RAESTRUP, SCHWAB u. WAGNER (26), GALDSTON u. GELLER (14) ). Wie in den Versuchsserien 1 - 3 wurden bei 5 Patienten jeweils 2 Ampullen zu 2 $cm^3$ = 0,24 g intravenös injiziert und die Wirkung auf die Atemmechanik und den Gasaustausch untersucht. Regelmäßig trat bereits während der 90 - 180 sec dauernden Injektion eine expectorierende Wirkung in Form produktiven Hustens auf. Der Maximaleffekt war zwischen 3 und 8 min nach der Injektion zu erwarten.

Innerhalb dieser Gruppe wurde nur bei 2 Patienten eine eindeutige Reduktion der viscösen Widerstände nachgewiesen. Bei einem weiteren Patienten gingen die viscösen Widerstände gering zurück (D.J.). Bei den Patienten H.H. (Abb. 6 c) und D.G. stieg vor allem der exspiratorische Widerstand parallel zu einer Steigerung des Atemminuten-

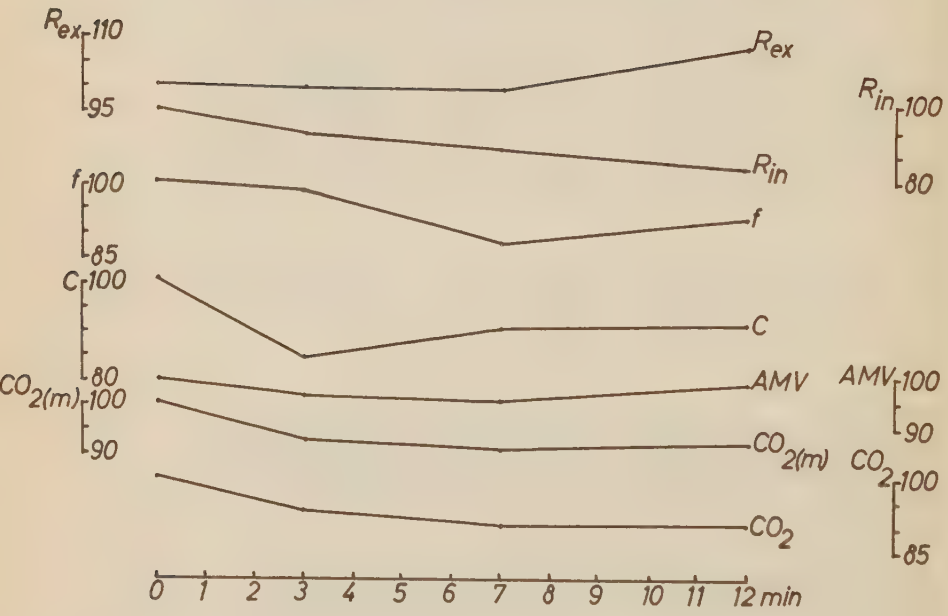



Abb. 6 a: Mittelwertskurven von 5 Patienten nach intravenöser Injektion von 0,24 g Euphyllin. Beschriftung wie in Abb. 3 a.

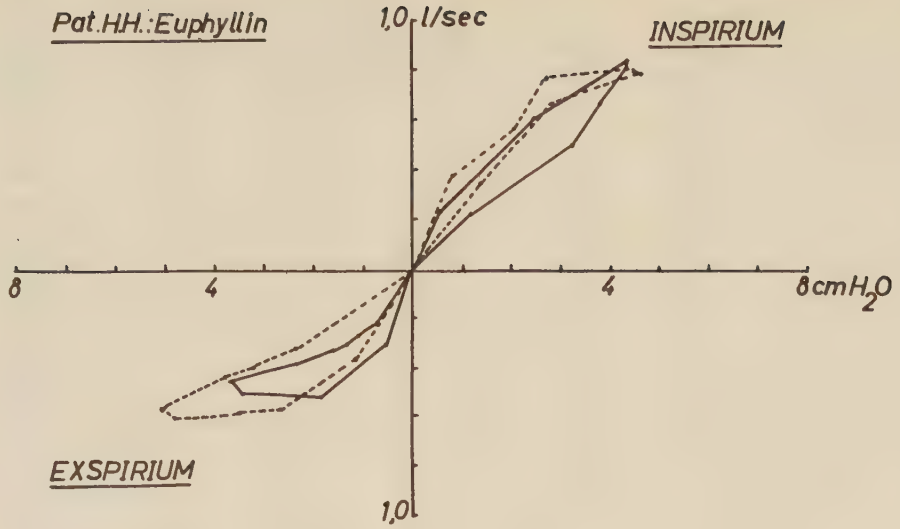



Abb. 6 b: Druckströmungsdiagramm des Patienten H.H. Ausgezogene Schleife: Ausgangswert; gestrichelte Schleife: 8 min nach Euphyllin.

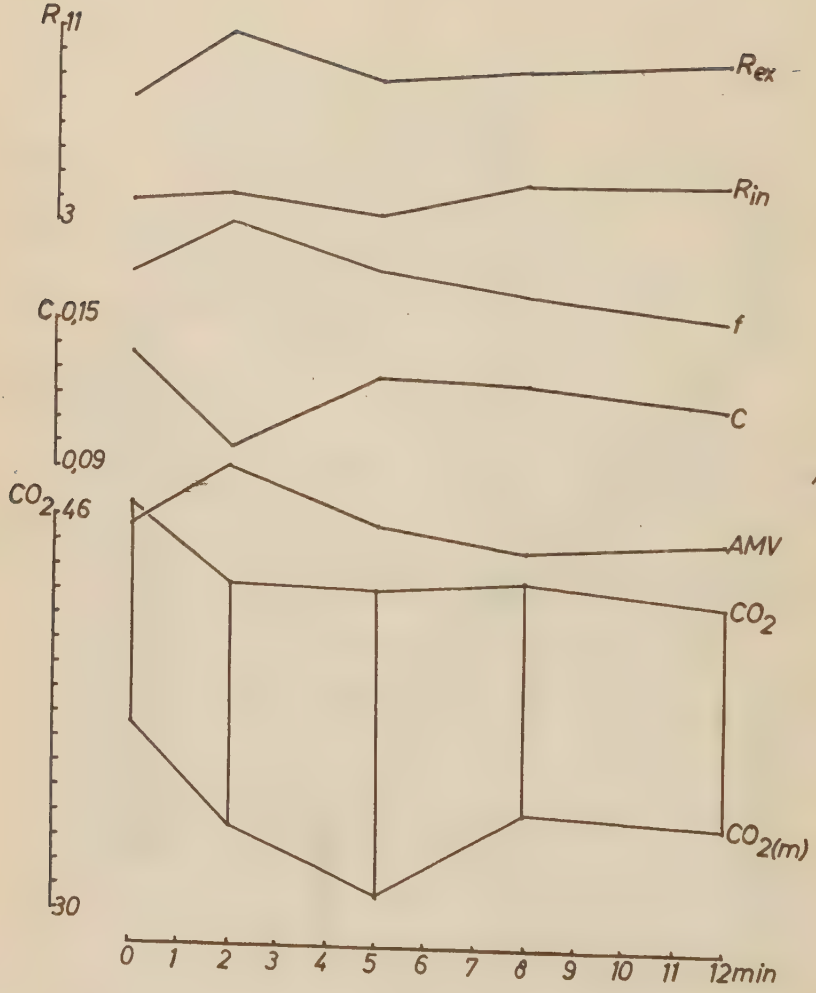



Abb. 6 c: Darstellung des Effektes von Euphyllin auf die Atemmechanik und den exspiratorischen $CO_2$-Druck über 12 min beim Patienten H.H. Beschriftung wie in Abb. 3 c .

volumens an. Im Gegensatz zu den Änderungen der Lungenwiderstände ist der Effekt auf die mittel- und endexspiratorischen $CO_2$-Drucke, wohl in erster Linie als Folge der zentralen Atmungsstimulation, günstiger zu bewerten. Der exspiratorisch-alveoläre $CO_2$-Druck zeigt bei allen 5 Patienten eine mäßige Abnahme (Abb. 6 a). Eine signifikante Veränderung des Gradienten zwischen dem mittel- und endexspiratorisch-alveolären $CO_2$-Druck ist jedoch nur bei einem Patienten nachweisbar (D.Joh.). Auch die Betrachtung der Druckströmungsdiagramme zeigt einen nur geringen Effekt auf die Atemmechanik (Abb. 6 b).

Der Vergleich der Einzelanalysen ergibt demnach ein recht uneinheitliches Bild. Auch unter Berücksichtigung des Verhaltens der mittleren Strömungsgeschwindigkeit, des Atemminutenvolumens und der Atemfrequenz ist bei nur 2 Patienten (S.L. u. D.Joh.) eine eindeutige Abnahme des exspiratorischen und in geringerem Umfange des inspiratorischen Bronchialwiderstands nachweisbar.

Aus früheren Untersuchungen ist bekannt, daß der Grad der Widerstandsabnahme wesentlich vom Ausgangswiderstand abhängt (ZEILHOFER u. SCHMID (31) ). Demnach ergibt sich eine signifikante Widerstandsabnahme bei solchen Patienten, bei denen der funktionelle Faktor des Bronchospasmus über organische, sekretorische, narbige und durch Ventilverschlüsse bedingte Lichtungseinengungen überwiegt. Bei diesen Patienten findet man einen exzessiv erhöhten exspiratorischen, dagegen einen nur mäßig erhöhten inspiratorischen Widerstand. Bei Patienten mit fortgeschrittenem obstruktiven Emphysem spielt der Bronchospasmus, wie frühere Untersuchungen gezeigt haben, offensichtlich nicht mehr die dominierende Rolle im Rahmen der komplexen Stenosierungsprozesse. Die Ansprechbarkeit auf bronchospasmolytisch wirkende Pharmaka mit dem Effekt einer Erweiterung des Bronchiolenquerschnitts ist hier weitaus geringer als im Frühstadium des vom Bronchospasmus gekennzeichneten Asthma bronchiale. Die kasuistische Betrachtung dieser 5 Patien-

Tabelle 5

| | R ($\frac{cm\ H_2O}{l/sec}$) Insp. | Exsp. | $P_{el}$ (cm $H_2O$) | Vol.($cm^3$) | $CO_2$(mm Hg) a | b | C (l/cm $H_2O$) | f(1/min) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pat. D.Joh. 11.4.62 | | x | | | | | | |
| vor Euphyllin | 8,2 | 12,6 | 7,28 | 400 | 40,8 | 50,7 | 0,0550 | 27 |
| 2-3 min nach Euphyll. | 4,8 | 12,4 | 9,74 | 480 | 33,2 | 48,2 | 0,0494 | 30 |
| 5-6 min " " | 5,1 | 12,0 | 9,10 | 490 | 32,8 | 45,6 | 0,0538 | 21 |
| 10 min " " | 5,7 | 14,5 | 9,45 | 500 | 37,6 | 45,6 | 0,0530 | 22 |
| 15 min " " | 7,1 | 14,2 | 10,00 | 480 | 37,9 | 45,0 | 0,0480 | 20 |
| Pat. H.H. 25.4.62 | | | | | | | | |
| vor Euphyllin | 3,8 | 8,1 | 4,68 | 640 | 37,6 | 46,6 | 0,137 | 26 |
| 2 min nach Euphyll. | 4,1 | 10,6 | 6,97 | 680 | 33,5 | 43,2 | 0,0976 | 28 |
| 5 min " " | 3,2 | 8,8 | 5,08 | 640 | 30,7 | 43,0 | 0,126 | 26 |
| 8 min " " | 4,5 | 9,1 | 5,03 | 620 | 34,0 | 43,3 | 0,123 | 25 |
| 12 min " " | 4,5 | 9,4 | 5,82 | 665 | 33,5 | 42,5 | 0,114 | 24 |
| Pat. S.L. 30.5.62 | | | | | | | | |
| vor Euphyllin | 10,4 | 22,0 | 8,37 | 490 | 35,4 | 40,1 | 0,0588 | 18 |
| 2-4 min nach Euphyll. | 10,4 | 11,7 | 9,50 | 490 | 31,6 | 36,2 | 0,0516 | 16 |
| 7 min " " | 9,2 | 14,3 | 8,50 | 580 | 31,3 | 35,2 | 0,0595 | 15 |
| 10 min " " | 10,0 | 19,4 | 10,48 | 590 | 32,0 | 37,2 | 0,0564 | 16 |
| Pat. B.H. 6.6.62 | | | | | | | | |
| vor Euphyllin | 2,9 | 4,7 | 5,63 | 660 | 40,5 | 42,8 | 0,117 | 15 |
| 2 min nach Euphyll. | 2,2 | 3,4 | 5,54 | 620 | 40,7 | 43,4 | 0,112 | 12 |
| 5 min " " | 2,7 | 4,8 | 6,16 | 420 | 40,5 | 42,9 | 0,0682 | 12 |
| 8 min " " | 1,3 | 4,6 | 6,77 | 620 | 40,2 | 42,2 | 0,0912 | 11 |
| 12 min " " | 1,8 | 4,3 | 5,93 | 550 | 40,5 | 41,9 | 0,0925 | 14 |
| Pat. D.G. 6.6.62 | | | | | | | | |
| vor Euphyllin | 1,8 | 4,1 | 4,35 | 570 | 32,0 | 39,1 | 0,131 | 22 |
| 2-3 min nach Euphyll. | 2,2 | 5,9 | 5,83 | 655 | 32,5 | 34,9 | 0,112 | 22 |
| 5 min " " | 2,5 | 6,0 | 6,08 | 650 | 30,9 | 33,2 | 0,106 | 21 |
| 8 min " " | 2,5 | 5,1 | 5,33 | 580 | 30,5 | 32,3 | 0,109 | 23 |
| 12 min " " | 1,4 | 5,2 | 4,43 | 600 | 29,1 | 31,1 | 0,135 | 24 |

x Werte bestimmt für 0,25 L/sec

ten zeigt, daß hier fast ausnahmslos das fortgeschrittene Stadium eines obstruktiven Emphysems vorliegt. Aufgrund der unterschiedlichen Zusammensetzung des Krankenguts der Gruppen 1 - 4 ist es nicht statthaft, einen Vergleich hinsichtlich der graduellen Wirksamkeit der verschiedenen Pharmaka zu ziehen. Immerhin weist das Versuchsergebnis der Gruppe 5 darauf hin, daß eine einmalige Gabe eines Bronchospasmolytikums im fortgeschrittenen Emphysemstadium keine nachhaltige Beeinflussung der Lungenwiderstände zu bewirken vermag. Die Wirkung von Theophyllinpräparaten liegt bei diesen Fällen wohl mehr in der zentralen Atmungsstimulation, in der Besserung der Coronardurchblutung und Diurese. Dies betrifft vor allem Patienten mit chronischem Cor pulmonale.

Die Einzelergebnisse der Euphyllinversuche sind aus Tabelle 5 zu ersehen.

5) Ergebnisse einer einmaligen Gabe von Alupent

Alupent ist ein Abkömmling des Aludrins, von dem es sich durch 2 Hydroxylgruppen am Benzolring in Metastellung unterscheidet. Seine Wirkung ist fast ausschließlich bronchospasmolytisch und etwa 6 mal schwächer als die des Aludrins (ENGELHARDT, HÜFNER u. WICH (9) ), was jedoch durch eine längere Wirkungsdauer völlig ausgeglichen wird. Wir haben das Mittel bei 5 Patienten in Dosen von 1 Ampulle = 1 $cm^3$ = 0,5 mg mit Rücksicht auf seinen sehr raschen Wirkungseintritt intramuskulär injiziert. Nebenerscheinungen wurden lediglich bei der Patientin W.K. in Form von Herzklopfen beobachtet.

Aus der Sammelkurve (Abb. 7 a) ergibt sich, daß das Wirkungsmaximum um die 9. Minute mit der geringen individuellen Schwankungsbreite von $\pm$ 1 min zu erwarten ist. Die Widerstandssenkung beträgt zu diesem Zeitpunkt für die Exspiration ca. 15 %, für die Inspiration ca. 20 %. Ferner ist eine Zunahme der Atemfrequenz und des Atemminutenvolumens um jeweils 10 % zu beobachten. Der exspiratorisch-

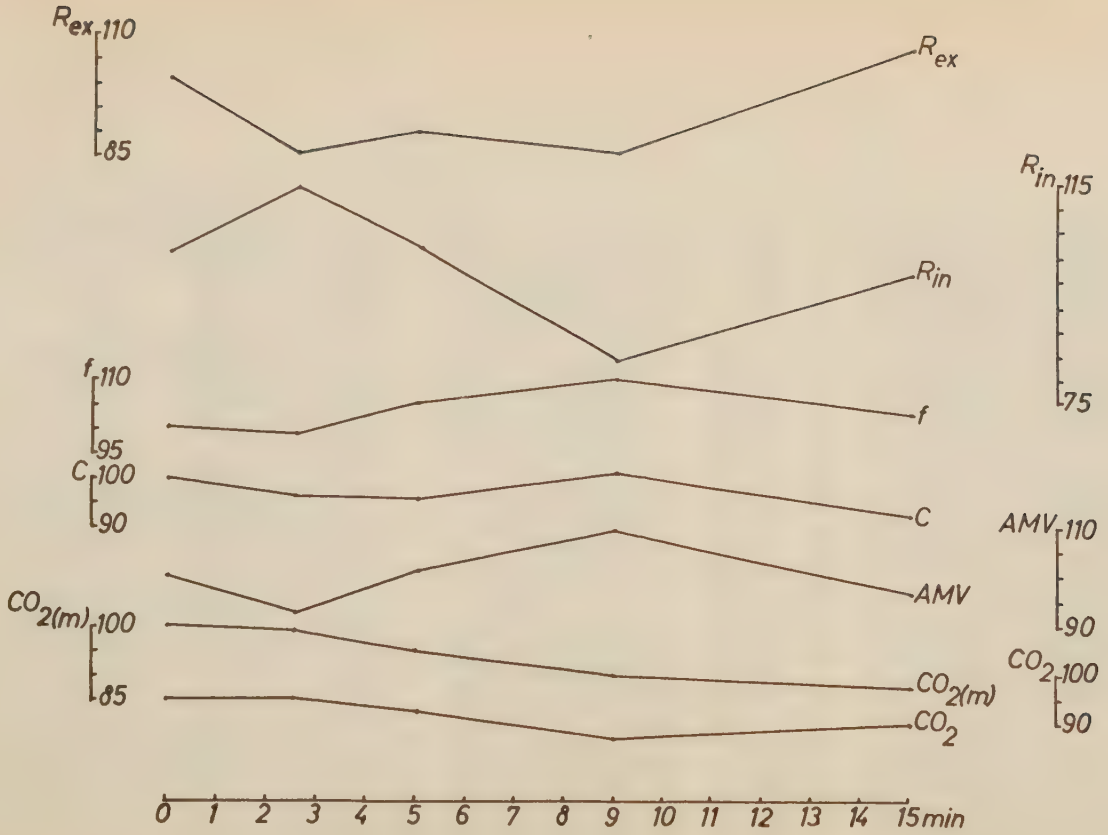



Abb. 7 a: Mittelwertskurven von 5 Patienten nach subcutaner Injektion von 0,0005 g Alupent. Beschriftung wie in Abb. 3 a.

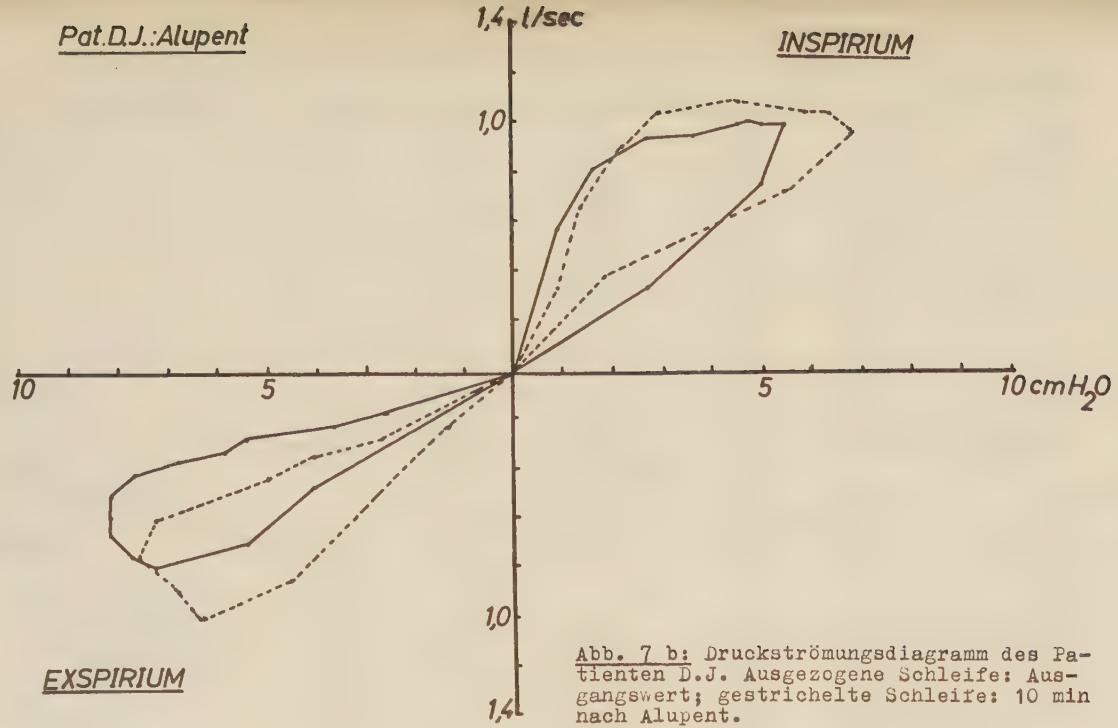



Abb. 7 b: Druckströmungsdiagramm des Patienten D.J. Ausgezogene Schleife: Ausgangswert; gestrichelte Schleife: 10 min nach Alupent.

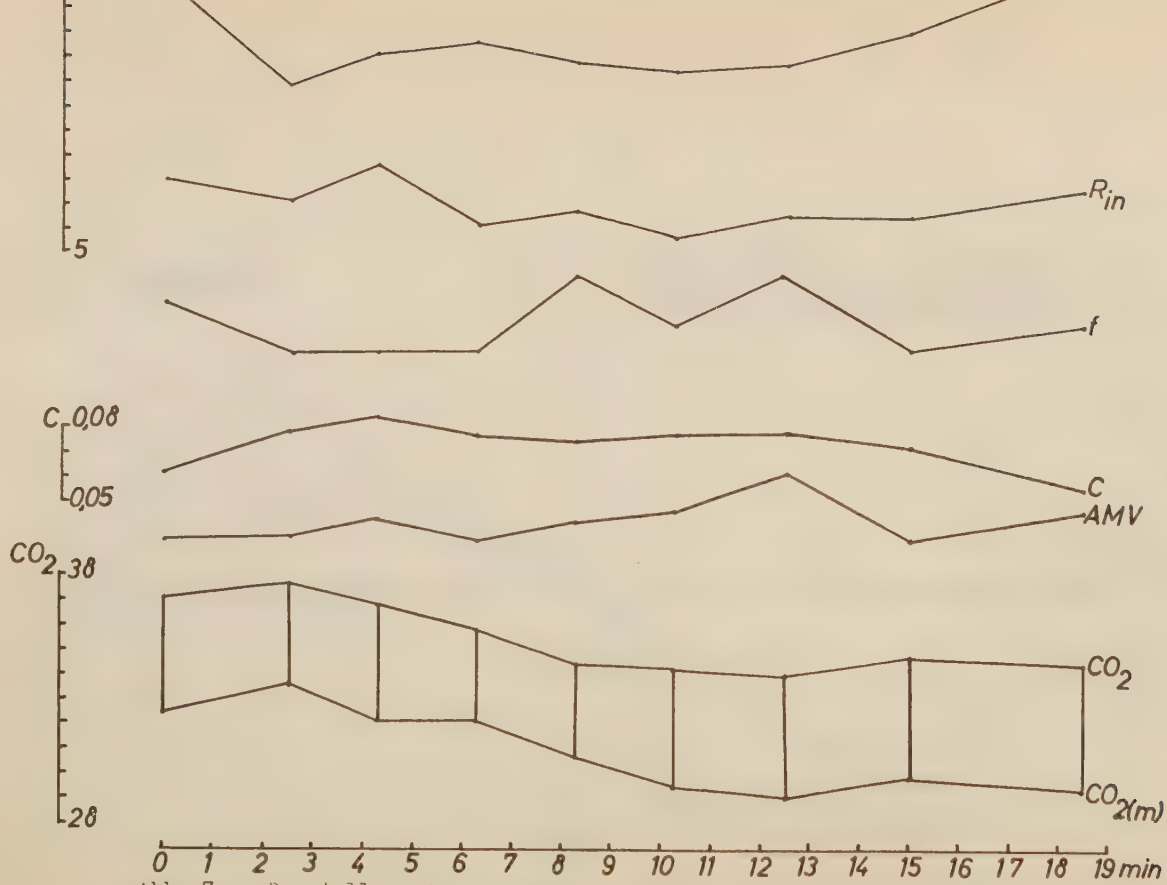



Abb. 7 c: Darstellung des Effektes von Alupent auf die Atemmechanik und den exspiratorischen $CO_2$-Druck über 19 min beim Patienten D.J. Beschriftung wie in Abb. 3 c.

Tabelle 6

| | R ($\frac{cm\ H_2O}{l/sec}$) Insp. | R ($\frac{cm\ H_2O}{l/sec}$) Exsp. | $P_{el}$ (cm $H_2O$) | Vol.($cm^3$) | $CO_2$(mm Hg) a | $CO_2$(mm Hg) b | C (l/cm$H_2O$) | f(1/min) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pat. D.J. 14.3.62 | | | | | | | | |
| vor Alupent | 8,0 | 16,1 | 11,00 | 670 | 32,4 | 37,1 | 0,0609 | 20 |
| 2-3 min nach Alupent | 7,3 | 11,8 | 9,70 | 750 | 33,5 | 37,6 | 0,0777 | 18 |
| 4-4,5 min " " | 8,6 | 13,1 | 10,10 | 790 | 32,0 | 36,7 | 0,0830 | 18 |
| 6-6,5 min " " | 6,2 | 13,6 | 9,83 | 740 | 32,0 | 35,7 | 0,0755 | 18 |
| 8-8,5 min " " | 6,7 | 12,9 | 9,10 | 670 | 30,6 | 34,4 | 0,0736 | 21 |
| 10-10,5 min nach " | 5,6 | 12,2 | 10,00 | 760 | 29,3 | 34,2 | 0,0760 | 19 |
| 12-13 min " " | 6,6 | 12,7 | 9,90 | 760 | 28,9 | 33,8 | 0,0767 | 21 |
| 15 min " " | 6,6 | 14,0 | 10,36 | 730 | 29,7 | 34,6 | 0,0705 | 18 |
| 18-19 min " " | 7,6 | 16,8 | 14,80 | 760 | 29,1 | 34,2 | 0,0531 | 19 |
| Pat. W.M. 3.5.62 | | | | | | | | |
| vor Alupent | 3,8 | 8,8 | 6,85 | 530 | 25,8 | 29,7 | 0,0774 | 26 |
| 2-3 min nach Alupent | 5,0 | 6,6 | 6,40 | 460 | 23,7 | 28,9 | 0,0720 | 28 |
| 5 min " " | 4,0 | 8,2 | 10,63 | 510 | 23,9 | 30,1 | 0,0480 | 28 |
| 7-8 min " " | 4,6 | 10,1 | 7,28 | 655 | 25,8 | 30,1 | 0,0900 | 26 |
| 13 min " " | 4,3 | 8,8 | 7,20 | 500 | 26,5 | 31,0 | 0,0695 | 30 |
| 15-16 min " " | 4,6 | 12,8 | 7,68 | 540 | 25,8 | 31,3 | 0,0706 | 26 |
| 18-20 min " " | 4,5 | 10,3 | 6,00 | 525 | 21,2 | 30,8 | 0,0875 | 26 |
| Pat. H.H. 4.5.62 | | | | | | | | |
| vor Alupent | 3,8 | 8,5 | 6,21 | 560 | 40,4 | 55,6 | 0,0901 | 27 |
| 2 min nach Alupent | 4,4 | 6,4 | 5,51 | 565 | 39,1 | 54,3 | 0,1025 | 28 |
| 4-5 min " " | 3,5 | 9,6 | 5,16 | 550 | 38,6 | 52,5 | 0,1066 | 26 |
| 9 min " " | 2,7 | 6,4 | 5,93 | 530 | 37,9 | 50,1 | 0,0980 | 26 |
| 12 min " " | 3,6 | 9,8 | 5,51 | 450 | 29,5 | 51,0 | 0,0815 | 29 |
| Pat. St.H. 30.5.62 | | | | | | | | |
| vor Alupent | 8,8 | 10,5 | 12,45 | 670 | 39,8 | 47,2 | 0,0538 | 23 |
| 2-3 min nach Alupent | 7,7 | 9,7 | 13,28 | 580 | 37,6 | 44,4 | 0,0437 | 25 |
| 5 min " " | 6,8 | 7,3 | 13,22 | 555 | 35,2 | 43,0 | 0,0420 | 29 |
| 8 min " " | 5,7 | 4,9 | 14,50 | 520 | 32,4 | 40,7 | 0,0358 | 31 |
| 12 min " " | 5,8 | 7,7 | 11,57 | 580 | 33,3 | 41,8 | 0,0502 | 24 |
| 15 min " " | 5,3 | 7,4 | 12,80 | 490 | 31,4 | 39,8 | 0,0383 | 28 |
| Pat. H.G.2.6.62 | | | | | | | | |
| vor Alupent | 1,33 | 3,2 | 2,94 | 745 | 31,8 | 31,8 | 0,253 | 17 |
| 3 min nach Alupent | 1,9 | 3,6 | 3,78 | 610 | 34,2 | 34,2 | 0,162 | 14 |
| 6 min " " | 1,7 | 3,0 | 3,40 | 695 | 31,6 | 31,9 | 0,204 | 17 |
| 10 min " " | 1,5 | 3,4 | 4,04 | 860 | 26,8 | 27,0 | 0,213 | 17 |
| 15 min " " | 1,6 | 4,1 | 4,20 | 830 | 29,1 | 29,7 | 0,197 | 16 |

alveoläre $CO_2$-Druck sinkt ab und der Gradient zwischen dem mittel- und endexspiratorisch-alveolären $CO_2$-Druck wird verkleinert. Dieser Effekt kommt in den Einzelversuchen deutlicher zur Darstellung. Die Widerstandswerte der Patienten D.J. (Abb. 7 b u. c) und St.H. sind nach anfänglichen Schwankungen nach 9 - 10 min gegenüber dem Ausgangswert deutlich abgesunken. Diese Tatsache findet auch in dem Druckströmungsdiagramm des Patienten D.J. ihren Ausdruck (Abb. 7 b).

Tabelle 6 gibt die Einzelergebnisse der Alupentversuche wieder.

6) Ergebnisse einer einmaligen Gabe von Prednisolon und Dexamethason

Den Abschluß der Untersuchungen bilden 2 Versuchsreihen, in denen die für die Behandlung der asthmatischen Dyspnoe besonders empfohlenen Corticoide auf ihre kurzfristige Wirksamkeit, d.h. einen Wirkungseintritt innerhalb eines Zeitraumes von wenigstens 30 min, geprüft wurden. Beide Medikamente wurden intravenös verabreicht, und zwar das Prednisolon als Prednisolonnatriumsuccinat zu jeweils 1 Ampulle= 25 mg, gelöst in 1 $cm^3$ Aqua bidest. und das Dexamethason jeweils in 1 Ampulle= 1 $cm^3$= 4 mg. Das Dexamethason stellt ein in seiner Wirkung 4 - 7fach stärkeres Derivat des Prednisolons dar. Bei allen 10 Versuchen wurden während oder unmittelbar nach der Injektion keinerlei Nebenwirkungen der beiden Medikamente festgestellt.

Die Ergebnisse der beiden Versuchsreihen sind wiederum sehr unterschiedlich zu beurteilen. Die Größen der Atemmechanik und des Gasaustausches wurden in Abständen von 5 min über einen Zeitraum von 30 - 40 min verfolgt. Beim Prednisolon läßt sich innerhalb dieses Zeitraums nur in 2 Fällen eine Herabstzung der Bronchialwiderstände erkennen. Bei den beiden Patienten H.G. (Abb. 8 a u. b) und S.L. wurde eine Abnahme des Bronchialwiderstandes jedoch erst nach 30 - 40 min, also

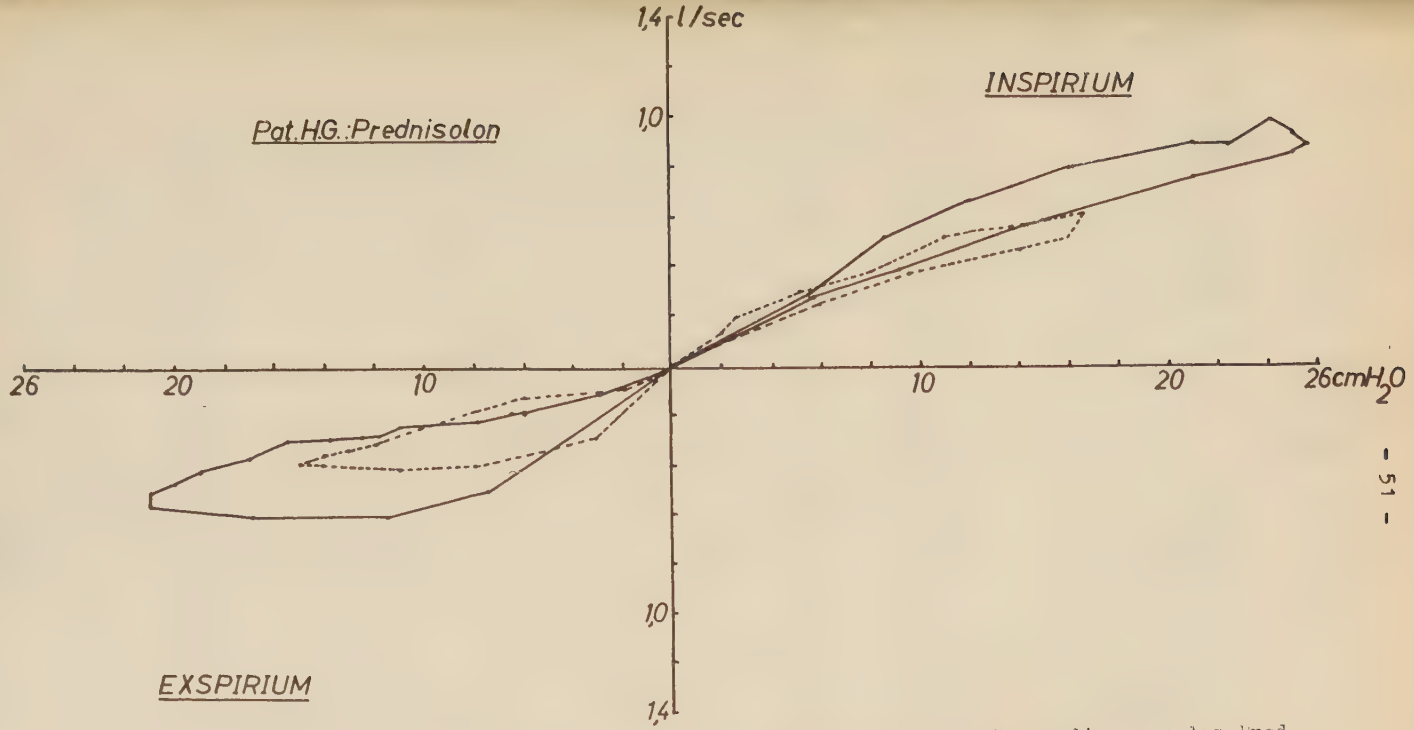
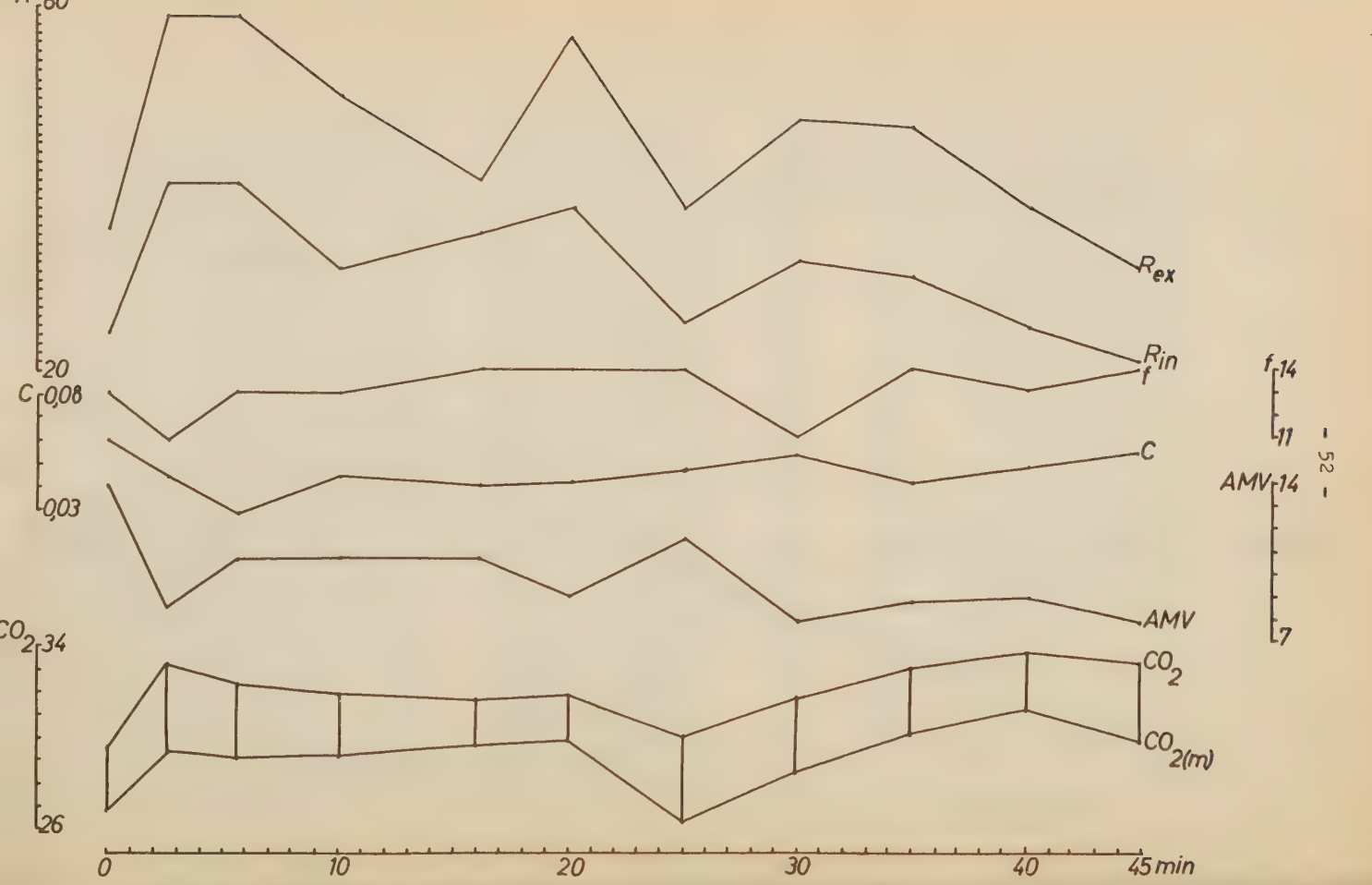



Abb. 8 a: Druckströmungsdiagramm des Prednisolonversuches des Patienten H.G. Ausgezogene Schleife: Ausgangswert; gestrichelte Schleife: 30 min nach Prednisolon.


60
20
$R_{ex}$
$R_{in}$
C 0,08
0,03
f 14
11
C
AMV 14
7
AMV
$CO_2$ 34
26
$CO_2$
$CO_{2(m)}$
0
10
20
30
40
45 min

weitaus später als im Rahmen der vorhergehenden Versuche, beobachtet. Bei den Patienten D.J., K.J. und R.S. sind bis zur 40. Minute noch keine eindeutigen, von Spontanänderungen unterscheidbare Umstellungen der Atemmechanik vor sich gegangen. Die deutliche Abnahme der dynamischen Compliance bei der Patientin R.S. ist wohl hauptsächlich dem gleichzeitigen Anstieg der Atemfrequenz zuzuschreiben.

Ähnlich verhält sich der Ablauf der Atemmechanik nach Gabe von Dexamethason. Bei den Patienten G.G. und H.H. kommt es erst um die 40. Minute zu einem Widerstandsabfall, während alle übrigen Größen fast unverändert bleiben (Abb. 9 a u. b).

Die Ergebnisse der atemmechanischen Untersuchungen nach einmaliger Corticoidmedikation stimmen auch gut mit den aus der Literatur ersichtlichen Angaben überein. So stellen MEYER u. KOESCHLIN (23) bei intravenöser Applikation von Prednisolon einen Wirkungseintritt bei Status asthmaticus erst 1 h nach Injektion fest. Zur Frage der Dosierung meint JÜNGST (21), daß eine Gabe von 25 mg Prednisolon in den meisten Fällen von Asthma bronchiale für einen eindeutigen Erfolg nicht ausreicht, sondern häufig erst nach der doppelten bis dreifachen Menge entscheidende Besserungen erzielt werden. Dies mag bei der Betrachtung der Ergebnisse dieser beiden Versuchsserien berücksichtigt werden. Für den protrahierten Wirkungseintritt der Corticoide kann als Erklärung herangezogen werden, daß noch nicht entschieden ist, ob und auf welchem Wege diese Körper eine Broncholyse hervorrufen. Er kann nicht nur auf einer Lösung des Spasmus der glatten Muskulatur, sondern auch auf einer Abschwellung der Schleim-

---

Abb. 8 b: Darstellung des Effektes von 25 mg Prednisolon über 30 min auf die Atemmechanik und den exspiratorischen $CO_2$-Druck beim Patienten H.G. Beschriftung wie in Abb. 3 c.

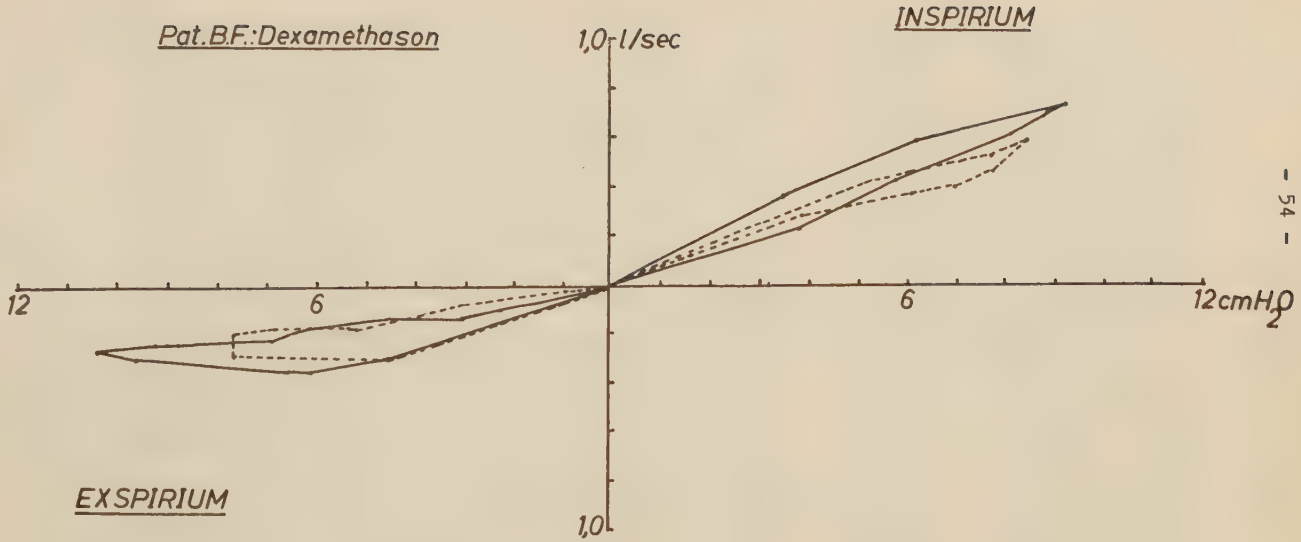





Abb. 9 a: Druckströmungsdiagramm des Dexamethasonversuchs des Patienten B.F. Ausgezogene Schleife: Ausgangswert; gestrichelte Schleife: 40 min nach Dexamethason.

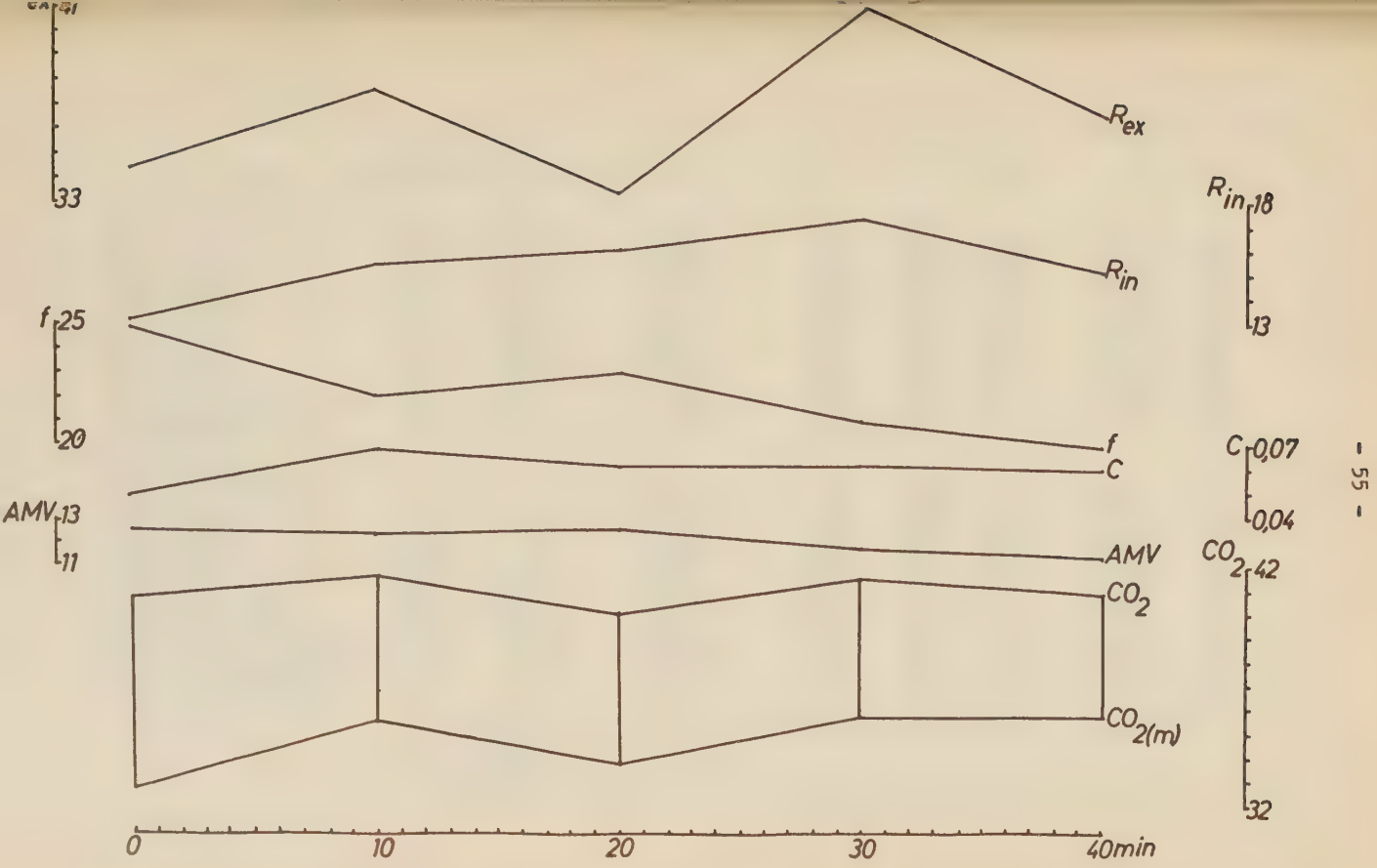



Abb. 9 b: Darstellung des Effektes von Dexamethason auf die Atemmechanik und den exspiratorischen $CO_2$-Druck über 40 min beim Patienten B.F. Beschriftung wie in Abb. 3 c.

Tabelle 7

| | R ($\frac{cm\ H_2O}{l/sec}$) Insp. | Exsp. | $P_{el}$ (cm $H_2O$) | Vol.($cm^3$) | $CO_2$(mm Hg) a | b | C ($l/cmH_2O$) | f(1/min) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pat. D.J. 28.2.62 | | | | | | | | |
| vor Prednisolon | 6,2 | 14,6 | 11,70 | 620 | 32,1 | 37,6 | 0,0530 | 17 |
| 2 min nach Prednisolon | 7,1 | 18,1 | 16,15 | 530 | 32,1 | 37,0 | 0,0328 | 20 |
| 6 min " " | 6,7 | 17,3 | 14,15 | 505 | 32,1 | 35,9 | 0,0358 | 18 |
| 10 min " " | 6,4 | 15,7 | 12,00 | 460 | 32,8 | 37,6 | 0,0384 | 20 |
| 14-15 min nach " | 7,7 | 16,5 | 13,20 | 510 | 32,1 | 36,3 | 0,0386 | 17 |
| 18 min " " | 4,8 | 14,4 | 13,28 | 505 | 31,6 | 35,5 | 0,0381 | 21 |
| 22-23 min " " | 5,3 | 17,1 | 13,75 | 560 | 33,0 | 37,0 | 0,0475 | 15 |
| 26 min " " | 7,5 | 16,2 | 14,80 | 610 | 34,6 | 38,2 | 0,0412 | 16 |
| 30 min " " | 5,8 | 15,5 | 12,00 | 510 | 33,4 | 37,6 | 0,0425 | 17 |
| Pat. K.J. 2.3.62 | | x | | | | | | |
| vor Prednisolon | 7,1 | 17,2 | 6,97 | 780 | 39,3 | 46,7 | 0,112 | 16 |
| 3,5-4 min nach Predn. | 7,4 | 14,3 | 6,80 | 530 | 33,5 | 48,8 | 0,0780 | 27 |
| 8 min " " | 8,6 | 15,3 | 6,40 | 580 | 33,7 | 49,0 | 0,0905 | 20 |
| 15 min " " | 8,8 | 16,00 | 6,15 | 640 | 40,3 | 48,5 | 0,104 | 17 |
| 20 min " " | 7,4 | 19,7 | 5,78 | 590 | 38,7 | 47,0 | 0,102 | 20 |
| 25 min " " | 8,2 | 16,0 | 5,03 | 450 | 39,2 | 48,0 | 0,0894 | 24 |
| 30 min " " | 9,1 | 17,6 | 5,55 | 480 | 31,6 | 39,5 | 0,0865 | 25 |
| 37-38 min " " | 9,0 | 17,6 | 5,60 | 470 | 39,0 | 48,8 | 0,0839 | 21 |
| 45 min " " | 11,1 | 17,2 | 5,08 | 470 | 35,9 | 43,2 | 0,0924 | 21 |

x Werte wurden für 0,25 l/sec gemessen

Fortsetzung Tabelle 7

| | R ($\frac{cm\ H_2O}{l/sec}$) Insp. | Exsp. | $P_{el}$ (cm $H_2O$) | Vol.($cm^3$) | $CO_2$(mm Hg) a | b | C(l/cm$H_2O$) | f(1/min) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pat. H.G. 21.5.62 | | | | | | | | |
| vor Prednisolon | 24,1 | 35,6 | 15,50 | 1100 | 26,8 | 29,4 | 0,0710 | 13 |
| 2-3 min nach Predn. | 40,6 | 58,8 | 13,40 | 795 | 29,4 | 33,2 | 0,0526 | 11 |
| 5-6 min " " | 40,4 | 59,0 | 15,90 | 830 | 29,1 | 32,2 | 0,0371 | 13 |
| 10 min " " | 31,2 | 50,4 | 15,40 | 820 | 29,1 | 31,7 | 0,0537 | 13 |
| 16 min " " | 35,2 | 40,8 | 15,80 | 770 | 29,6 | 31,5 | 0,0488 | 14 |
| 20 min " " | 38,0 | 56,8 | 12,80 | 650 | 29,8 | 31,7 | 0,0508 | 14 |
| 25 min " " | 26,3 | 38,0 | 14,75 | 820 | 26,1 | 29,9 | 0,0556 | 14 |
| 30 min " " | 32,2 | 48,0 | 11,60 | 720 | 28,2 | 31,5 | 0,0620 | 11 |
| 35 min " " | 30,3 | 47,0 | 12,25 | 620 | 29,9 | 32,7 | 0,0506 | 14 |
| 40 min " " | 24,8 | 38,4 | 12,20 | 685 | 31,0 | 33,5 | 0,0561 | 13 |
| 45 min " " | 21,2 | 31,6 | 9,00 | 560 | 29,5 | 33,0 | 0,0622 | 14 |
| Pat. R.S. 24.5.62 | | | | | | | | |
| vor Prednisolon | 2,7 | 6,5 | 3,40 | 720 | 32,6 | 34,4 | 0,212 | 12 |
| 2-3 min nach Predn. | 3,0 | 6,9 | 4,96 | 880 | 32,3 | 35,4 | 0,177 | 11 |
| 10 min " " | 2,8 | 5,2 | 4,22 | 780 | 32,7 | 34,8 | 0,185 | 14 |
| 20 min " " | 2,5 | 8,8 | 5,80 | 650 | 31,7 | 33,2 | 0,112 | 12 |
| 31-32 min " " | 2,4 | 6,8 | 4,80 | 550 | 33,2 | 34,9 | 0,115 | 15 |
| 40 min " " | 2,3 | 7,1 | 5,08 | 590 | 32,8 | 34,3 | 0,116 | 14 |
| Pat. S.L. 5.6.62 | | x | | | | | | |
| vor Prednisolon | 9,6 | 17,8 | 5,60 | 530 | 33,4 | 41,7 | 0,0947 | 14 |
| 2-3 min nach Predn. | 8,2 | 19,2 | 6,50 | 670 | 32,6 | 42,3 | 0,103 | 14 |
| 10-15 min " " | 9,0 | 18,9 | 6,32 | 600 | 33,2 | 38,8 | 0,0950 | 14 |
| 20 min " " | 6,6 | 23,3 | 6,75 | 710 | 34,1 | 39,0 | 0,105 | 12 |
| 28-30 min " " | 9,3 | 16,2 | 6,19 | 660 | 34,7 | 41,5 | 0,106 | 11 |

x Werte wurden für 0,25 l/sec gemessen

Tabelle 8

| | R ($\frac{cm\ H_2O}{l/sec}$) Insp. | Exsp. | $P_{el}$ (cm $H_2O$) | Vol.($cm^3$) | $CO_2$(mm Hg) a | b | C(l/cm$H_2O$) | f(1/min) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pat. F.Th. 16.3.62 | | | | | | | | |
| vor Dexamethason | 5,7 | 10,5 | 5,31 | 585 | 30,2 | 36,4 | 0,110 | 25 |
| 3 min nach Dexameth. | 6,3 | 13,4 | 6,75 | 535 | 31,0 | 36,5 | 0,0925 | 25 |
| 5-6 min " " | 5,1 | 8,9 | 7,12 | 540 | 28,7 | 34,8 | 0,0900 | 23 |
| 10 min " " | 5,5 | 11,6 | 6,55 | 645 | 28,5 | 34,4 | 0,0985 | 23 |
| 15 min " " | 7,4 | 12,4 | 6,48 | 535 | 29,9 | 36,8 | 0,0825 | 22 |
| 20 min " " | 9,5 | 8,2 | 6,10 | 580 | 28,7 | 36,0 | 0,0950 | 17 |
| 25 min " " | 8,6 | 17,8 | 6,19 | 550 | 30,6 | 35,4 | 0,0890 | 21 |
| 30 min " " | 6,5 | 9,8 | 5,60 | 750 | 31,0 | 35,6 | 0,128 | 15 |
| 35 min " " | 5,4 | 12,1 | 6,00 | 685 | 30,6 | 34,8 | 0,114 | 17 |
| Pat. H.H. 11.4.62 | | | | | | | | |
| vor Dexamethason | 10,5 | 14,2 | 8,28 | 610 | 46,2 | 56,4 | 0,0737 | 26 |
| 5 min nach Dexameth. | 8,7 | 9,3 | 6,46 | 570 | 41,7 | 53,3 | 0,0882 | 22 |
| 10 min " " | 10,7 | 13,7 | 7,27 | 570 | 43,2 | 53,6 | 0,0884 | 22 |
| 15 min " " | 9,5 | 13,1 | 6,64 | 610 | 45,8 | 55,6 | 0,0920 | 21 |
| 25 min " " | 8,4 | 10,2 | 6,46 | 620 | 41,7 | 55,6 | 0,0960 | 22 |
| 30 min " " | 8,4 | 11,5 | 7,73 | 700 | 43,2 | 52,6 | 0,0960 | 20 |
| 35 min " " | 7,6 | 10,9 | 6,41 | 705 | 43,2 | 54,2 | 0,110 | 20 |
| 40 min " " | 8,4 | 9,6 | 7,10 | 600 | 42,8 | 53,6 | 0,0845 | 21 |
| Pat. B.F. 25.6.62 | | x | | | | | | |
| vor Dexamethason | 13,1 | 34,4 | 10,10 | 500 | 32,8 | 40,7 | 0,0495 | 25 |
| 10 min nach Dexameth. | 15,4 | 37,6 | 8,47 | 560 | 35,6 | 41,5 | 0,0665 | 22 |
| 20 min " " | 16,2 | 33,5 | 8,93 | 540 | 33,8 | 40,0 | 0,0605 | 23 |
| 30 min " " | 17,4 | 41,0 | 9,08 | 560 | 35,8 | 41,5 | 0,0615 | 21 |
| 40 min " " | 15,2 | 36,6 | 9,70 | 570 | 35,7 | 40,8 | 0,0588 | 20 |

x Werte wurden für 0,25 l/sec gemessen

Fortsetzung Tabelle 8

| | R ($\frac{cm\ H_2O}{l/sec}$) | | $P_{el}$ (cm $H_2O$) | Vol.($cm^3$) | $CO_2$(mm Hg) | | C(l/cm$H_2O$) | f(1/min) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Insp. | Exsp. | | | a | b | | |
| Pat. Sch.P. 3.4.62 | | x | | | | | | |
| vor Dexamethason | 9,6 | 18,2 | 4,86 | 590 | 35,9 | 46,3 | 0,121 | 19 |
| 3 min nach Dexameth. | 10,9 | 20,7 | 5,56 | 440 | 34,5 | 45,9 | 0,0792 | 21 |
| 6 min " " | 10,7 | 20,2 | 4,16 | 400 | 33,5 | 45,0 | 0,0961 | 21 |
| 10 min " " | 8,0 | 20,0 | 3,89 | 520 | 34,6 | 44,7 | 0,134 | 19 |
| 15 min " " | 10,0 | 20,5 | 3,44 | 460 | 34,0 | 44,2 | 0,132 | 17 |
| 20 min " " | 10,7 | 20,0 | 4,44 | 380 | 29,9 | 42,0 | 0,0856 | 21 |
| 25 min " " | 7,8 | 14,2 | 3,06 | 480 | 32,3 | 41,8 | 0,157 | 18 |
| 30 min " " | 9,3 | 23,8 | 3,66 | 480 | 35,5 | 43,5 | 0,131 | 14 |
| 35 min " " | 7,0 | 16,9 | 2,78 | 520 | 35,2 | 43,3 | 0,187 | 15 |
| 40 min " " | 9,2 | 19,1 | 4,22 | 420 | 28,4 | 41,6 | 0,0997 | 19 |
| Pat. G.G. 25.6.62 | | x | | | | | | |
| vor Dexamethason | 14,8 | 35,2 | 7,40 | 630 | 27,8 | 33,5 | 0,0852 | 18 |
| 5 min nach Dexameth. | 13,6 | 30,9 | 6,00 | 610 | 26,8 | 34,3 | 0,102 | 19 |
| 10 min " " | 17,7 | 37,4 | 6,66 | 650 | 26,6 | 33,1 | 0,0990 | 17 |
| 20 min " " | 15,1 | 31,0 | 6,66 | 680 | 26,9 | 35,3 | 0,102 | 18 |
| 30 min " " | 13,9 | 31,5 | 5,60 | 670 | 28,3 | 35,9 | 0,119 | 16 |
| 40 min " " | 13,9 | 28,2 | 8,14 | 730 | 27,2 | 34,7 | 0,0898 | 19 |

x Werte wurden für 0,25 l/sec gemessen

häute der oberen Luftwege beruhen.

Aus Tabelle 7 und 8 sind die Einzelergebnisse der Versuche mit Prednisolon, bzw. Dexamethason zu ersehen.

7) Ergebnisse einer kombinierten Langzeittherapie, beobachtet an 8 Fällen.

Den über wenige Minuten nach Applikation eines Medikaments verfolgten Verlaufskontrollen der Therapieeffekte kurzfristig wirksamer Pharmaka werden die Ergebnisse einer kombinierten Langzeittherapie bei 8 Patienten gegenübergestellt. Zwischen den einzelnen Kontrollen liegen im Durchschnitt 14 - 20 Tage. Aus Tabelle 9 geht hervor, welche Medikamente die Patienten im Verlaufe ihres Klinikaufenthaltes erhalten haben.

Die Objektivierung des therapeutischen Effekts einmaliger Gaben bronchospasmolytisch wirksamer Medikamente in üblicher Dosierung stellte eine der wesentlichen klinischen Fragestellungen dieser Untersuchungen dar. Die objektiv nachweisbaren Änderungen der Lungenwiderstände und der alveolären Ventilation sind insgesamt relativ gering. Ein Vergleich der Wirkungsquanten der verschiedenen Medikamente ist - im Hinblick auf die geringe Patientenzahl der einzelnen Gruppen und die z.T. recht unterschiedliche Ausgangssituation, die Verlaufsform und das Krankheitsstadium der Patienten - nicht statthaft. Die Ergebnisse der kurzfristigen Versuche nach Gabe von Ephedrin, Euphyllin und Alupent zeigen, daß von einmaliger Verabreichung dieser Pharmaka kein nachhaltiger therapeutischer Effekt im Sinne einer Besserung der atemmechanischen Störungen und der Dyspnoe erwartet werden kann. Aufgrund der zahlreichen pathogenetischen Faktoren, die besonders bei chronischer Bronchitis und beim fortgeschrittenen obstruktiven Emphysem beteiligt

Tabelle 9

| Patient | Medikament | Applikationsform | Gesamtdosis | Anzahl der Tage |
|---|---|---|---|---|
| D.Joh. | Euphyllin | i.v. | 2,88 g | 12 |
| | | i.m. | 4,32 g | 12 |
| | Fortecortin | i.v. | 4 mg | 1 |
| | Anastil | i.m. | 550 mg | 11 |
| | Tacholiquin | Inhal. | 8 $cm^3$ | 2 |
| | Trypure novo | Inhal. | 110 mg | 11 |
| | Achromycin | p.o. | 16,5 g | 11 |
| D.J. | Euphyllin | i.v. | 3,48 g | 12 |
| | | i.m. | 18,0 g | 50 |
| | Fortecortin | i.v. | 48 mg | 12 |
| | Solu-Decortin H | i.v. | 300 mg | 8 |
| | Strophanthin | i.v. | 0,25 mg | 1 |
| | Latschenöl | Inhal. | - | 42 |
| | Alupent | Inhal. | 2%ige Lösg. mehrm. tgl. | 42 |
| | Trypure novo | Inhal. | 420 mg | 42 |
| | Emser Salz | Inhal. | - | 42 |
| | Chloromycetin | i.v. | 12 g | 12 |
| | Paraxin | p.o. | ca. 12 g | 8 |
| | Neoteben | p.o. | ca. 2,12 g | 8 |
| F.Th. | Euphyllin | p.o. | 3mal 15 gtt./die | 39 |
| | Asthma-Frenon | p.o. | 3mal 10 gtt./die | 15 |
| | Asthmo-Kranit | p.o. | 3 Tabl. | 3 |
| | Atosil | p.o. | 325 mg | 13 |
| H.H. | Euphyllin | i.v. | 7,68 g | 32 |
| | | i.m. | 3,96 g | 11 |
| | Fortecortin | i.v. | 8 mg | 1 |
| | Tacholiquin | Inhal. | 128 $cm^3$ | 32 |
| | Achromycin | p.o. | 2 Tabl./die | 29 |
| | Parmanil-Digoxin | p.o. | 22,5 g | 15 |
| H.G. | Euphyllin | i.v. | 3,36 g | 14 |
| | | Inhal. | 66 $cm^3$ | 11 |
| | Solu-Decortin H | i.v. | 225 mg | 9 |
| | Anastil | i.m. | 700 mg | 14 |

Fortsetzung Tabelle 9

| Patient | Medikament | Applikationsform | Gesamtdosis | Anzahl der Tage |
|---|---|---|---|---|
| K.J. | Euphyllin | i.v. | 9,86 g | 41 |
| | | i.m. | 3,96 $g_3$ | 11 |
| | | Inhal. | 96 $cm^3$ | 16 |
| | | Supp. | 32 Stück | 16 |
| | Solu-Decortin H | i.v. | ca. 225 mg | 15 |
| | Anastil | i.m. | 550 $mg_3$ | 11 |
| | Solosin | i.m. | 115 $cm_3$ | 23 |
| | Tacholiquin | Inhal. | 76 $cm^3$ | 19 |
| | Paraxin | p.o. | 21 g | 10 |
| Sch.P. | Euphyllin | i.v. | 5,04 g | 21 |
| | | Supp. | 20 Stück | 20 |
| | Anastil | i.m. | 450 mg | 9 |
| | Guajacol-Sirup | p.o. | 3 Essl. tgl. | 20 |
| | Jodkali | p.o. | 5,5 g | 11 |
| | Parmanil-Digoxin | p.o. | 2 Tabl./die | 25 |
| W.M. | Euphyllin | i.v. | 1,68 $g_3$ | 7 |
| | | Inhal. | 102 $cm^3$ | 17 |
| | | Supp. | 17 Stück | 17 |
| | Anastil | i.m. | 420 mg | 9 |
| | Paracodin | p.o. | ca. 30 Tabl. | 15 |
| | Achromycin | p.o. | 13,5 g | 9 |

Aus dem Quotienten von Gesamtdosis und Anzahl der Tage ergibt sich die durchschnittliche Tagesdosis, die jedoch in einzelnen Fällen nicht immer exakt die pro Tag applizierte Menge anzeigt. So ist z.B. bei längerer Cortisontherapie ein Ausschleichen mit allmählicher Verminderung der Tagesdosen nötig, oder es wurden vorübergehend hohe Dosen von Euphyllin oder Antibiotica gegeben, wenn- wie im Falle des Patienten D.J. - während des Krankheitsverlaufs ernste Krisen auftraten.

sind, ist die langfristige Anwendung verschiedenartig wirksamer Pharmaka oft unumgänglich. Hierbei spielen die bronchospasmolytisch wirksamen Substanzen zwar eine entscheidende Rolle, jedoch bleiben andere pathogenetische Faktoren, wie die Sekretionsstörung, die Sekretverlegung und die Infektion unmittelbar unbeeinflußt. Anhand des klinischen Verlaufs von 8 Patienten kann daher im folgenden gezeigt werden, daß die Änderungen der Atemmechanik und des Gasaustauschs nach langfristiger Therapie und unter Beachtung der verschiedenen pathogenetischen Faktoren weitaus günstiger zu beurteilen sind, als es aufgrund der vorangegangenen Versuchsergebnisse erwartet werden könnte. Der Umfang dieser unvermeidlichen Polypragmasie, wie er bei individueller Therapie unter Berücksichtigung verschiedener pathogenetischer Faktoren notwendig wird, zeigt sich in Tabelle 9. Neben bronchospasmolytisch wirksamen Substanzen ist die Anwendung von Expectorantien, sekretverflüssigenden Mitteln und Antibiotica nicht zu entbehren.

Die Kontrolle der funktionsanalytischen Befunde im Verlauf der Langzeittherapie zeigt bei 4 von 8 Patienten (H.G., K.J., Sch. P., W.M.) eine eindeutige und z.T. beträchtliche Besserung der Störungen der Atemmechanik und des Gasaustauschs. Über das Ausmaß der Lungenwiderstände und des exspiratorischen $CO_2$-Drucks informiert Tabelle 10. Am eindrucksvollsten stellt sich die günstige therapeutische Beeinflussung der atemmechanischen Störungen mit der Änderung des Druckströmungsdiagramms im Verlauf der klinischen Behandlung dar. Der Vergleich mit den Effekten der einmaligen Medikamentgabe (s.o.) zeigt erhebliche quantitative Unterschiede. An Abb. 10 a ist die Änderung des Druckströmungsdiagramms von Beginn bis zum Abschluß der Therapie beim Patienten H.G. mit Asthma bronchiale dargestellt. Nach mehrwöchiger Behandlung zeigt das ursprünglich alineare Diagramm im Bereich der aktuellen

Tabelle 10

| Patient | Zeitpunkt des Versuchs | $R(\frac{cm\ H_2O}{l/sec})$ Insp. | Exsp. | $P_{el}$ (cm $H_2O$) | Vol. ($cm^3$) | $CO_2$ (mm Hg) a | b | C ($l/cmH_2O$) | f (1/min) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| D.Joh. | 11. 4. 62 | 8,2 | 12,6 | 7,28 | 400 | 40,8 | 50,7 | 0,0550 | 27 |
| | 25. 4. 62 | 6,7 | 17,3 | 6,92 | 570 | 42,6 | 51,0 | 0,0825 | 17 |
| D.J. | 28. 2. 62 | 6,2 | 14,6 | 11,70 | 620 | 32,1 | 37,6 | 0,0530 | 17 |
| | 18. 4. 62 | 1,5 | 5,3 | 4,00 | 610 | 44,6 | 49,2 | 0,152 | 17 |
| F.Th. | 13. 3. 62 | 6,12 | 10,0 | 4,00 | 590 | 31,1 | 35,1 | 0,147 | 21 |
| | 26. 3. 62 | 6,8 | 9,42 | 4,67 | 650 | 31,6 | 37,3 | 0,139 | 20 |
| H.H. | 11. 4. 62 | 10,5 | 14,2 | 8,28 | 610 | 46,2 | 56,4 | 0,0737 | 26 |
| | 4. 5. 62 | 3,8 | 8,7 | 6,21 | 560 | 40,4 | 55,6 | 0,0901 | 27 |
| H.G. | 21. 5. 62 | 24,1 | 35,0 | 15,50 | 1100 | 26,8 | 29,4 | 0,0710 | 13 |
| | 2. 6. 62 | 1,3 | 3,2 | 2,94 | 745 | 31,8 | 31,8 | 0,253 | 17 |
| K.J. | 22. 2. 62 | 12,4 | 15,0 | 6,90 | 420 | 48,2 | 55,5 | 0,0608 | 29 |
| | 2. 3. 62 | 7,1 | 17,2 | 6,97 | 780 | 39,3 | 46,7 | 0,112 | 16 |
| Sch.P. | 22. 3. 62 | 16,6 | 23,6 | 7,50 | 390 | 36,5 | 49,8 | 0,0520 | 24 |
| | 16. 4. 62 | 4,0 | 10,7 | 2,72 | 650 | 38,3 | 44,8 | 0,239 | 19 |
| W.M. | 3. 5. 62 | 3,8 | 8,8 | 6,85 | 530 | 25,8 | 29,7 | 0,0774 | 26 |
| | 8. 5. 62 | 2,3 | 3,7 | 4,78 | 600 | 26,6 | 29,4 | 0,125 | 22 |

Strömungsgeschwindigkeiten einen nahezu linearen Verlauf. Der mittlere Bronchialwiderstand hat inspiratorisch von 24,1 auf 1,3, exspiratorisch von 35,6 auf 3,2 $\frac{cm\ H_2O}{l/sec}$ abgenommen. Im Einklang hiermit ist die dynamische Compliance von 0,0710 auf 0,253 l/cm $H_2O$ angestiegen. Die ursprünglich nachweisbare obstruktive Verteilungsstörung ist praktisch verschwunden. Der klinische Ablauf läßt im Gegensatz zum Prednisolonversuch beim gleichen Patienten (Abb. 8 a) einen optimalen Erfolg der Langzeittherapie erkennen.

Abb. 10 b gibt die Änderung des Druckströmungsdiagramms bei der Patientin W.M. wieder. Es handelt sich um eine rezidivierende eitrige Bronchitis mit asthmatischen Krisen. Nach Behebung des Bronchialinfektes ist eine Senkung der Bronchialwiderstände inspiratorisch von 3,8 auf 2,3, exspiratorisch von 8,8 auf 3,7 $\frac{cm\ H_2O}{l/sec}$ nachweisbar. Eine völlige Normalisierung der Atemmechanik ist im Hinblick auf die lange Vorgeschichte und die Wahrscheinlichkeit organischer Läsionen des Bronchialsystems nicht zu erzielen. Das Beispiel eines 3. Patienten (Abb. 10 c) mit fortgeschrittenem obstruktiven Emphysem, chronischer alveolärer Hypoventilation und dekompensiertem Cor pulmonale, sowie langjähriger Vorgeschichte, zeigt im Vergleich zu den beiden anderen Patienten eine nur geringgradige Änderung der Charakteristik des Druckströmungsdiagramms. Die Gegenüberstellung dieser 3 Patienten, nämlich eines Kranken mit Intervallasthma, einer Patientin mit chronisch - rezidivierender Bronchialinfektion und eines Patienten mit permanenter organischer Schädigung der Atmungsorgane kennzeichnet die von der Verlaufsform und vom Stadium abhängigen Erfolgschancen der klinischen Behandlung.

Ungeachtet dieser individuellen Unterschiede ist die positive Beeinflussung der atemmechanischen Störungen durch die Lang-

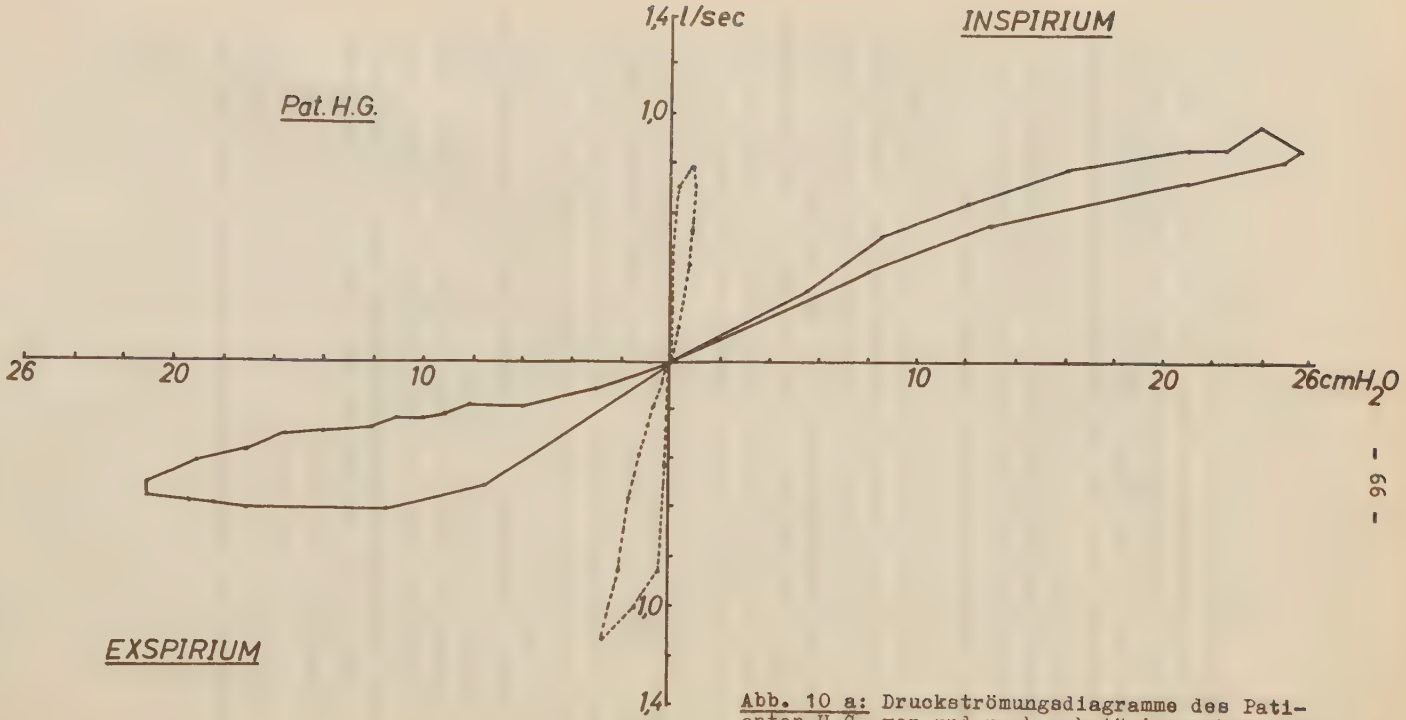



Abb. 10 a: Druckströmungsdiagramme des Patienten H.G. vor und nach mehrtägiger Therapie. Ausgezogene Schleife: Leerwert vom 21. 5. 62 (Status asthmaticus); gestrichelte Schleife: Leerwert vom 2. 6. 62 (Intervall).

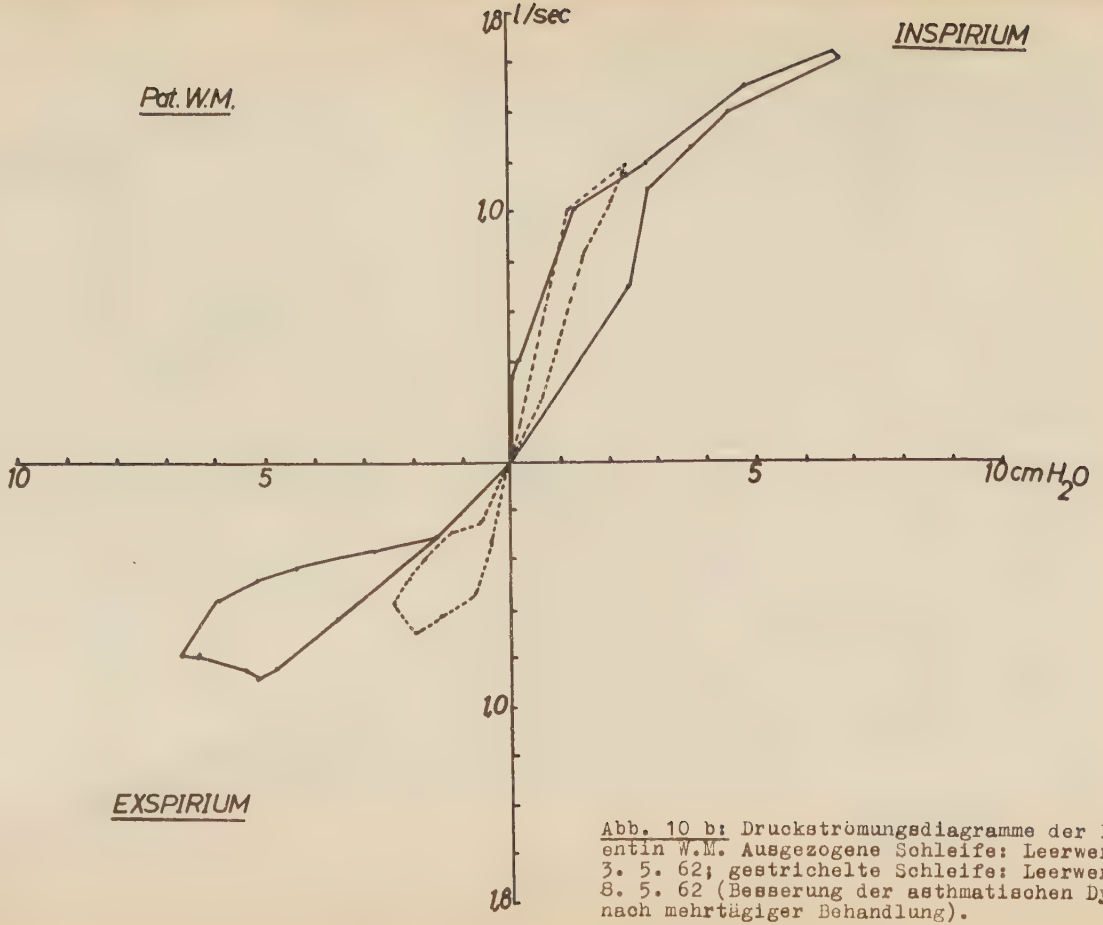



Abb. 10 b: Druckströmungsdiagramme der Patientin W.M. Ausgezogene Schleife: Leerwert vom 3. 5. 62; gestrichelte Schleife: Leerwert vom 8. 5. 62 (Besserung der asthmatischen Dyspnoe nach mehrtägiger Behandlung).

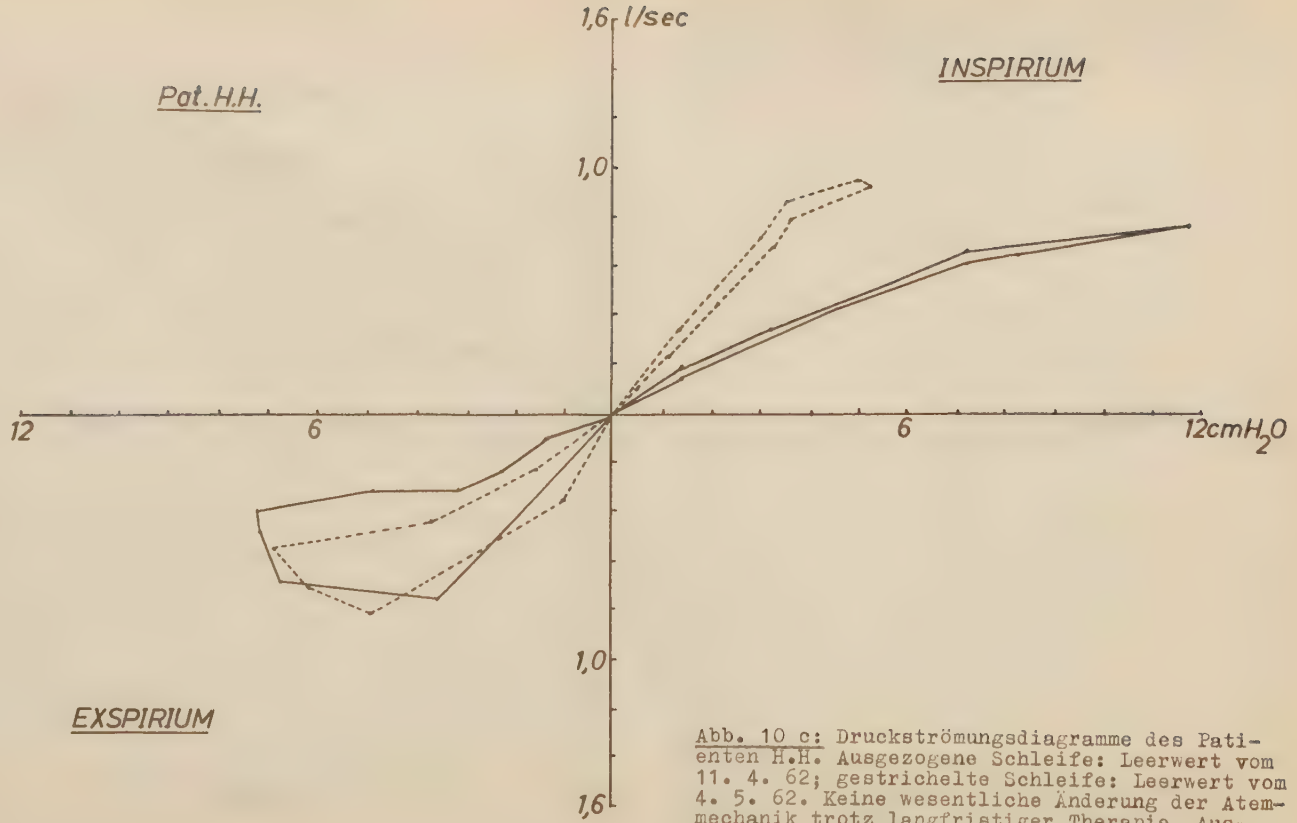



Abb. 10 c: Druckströmungsdiagramme des Patienten H.H. Ausgezogene Schleife: Leerwert vom 11. 4. 62; gestrichelte Schleife: Leerwert vom 4. 5. 62. Keine wesentliche Änderung der Atemmechanik trotz langfristiger Therapie. Ausgedehntes obstruktives Emphysem, pathologisch-anatomisch bestätigt.

zeittherapie weitaus günstiger zu beurteilen als der Effekt einmaliger Gaben bronchospasmolytisch wirksamer Substanzen. Für diese Feststellung sprechen insbesondere die von uns aus allen 8 Fällen errechneten Durchschnittswerte:

| | $R_{in}$ | $R_{ex}$ | $CO_{2(m)}$ | $CO_2$ | $C_{dyn}$ |
|---|---|---|---|---|---|
| vor Therapiebeginn | 11,0 | 18,1 | 35,9 | 42,9 | 0,0737 |
| nach Therapieende | 4,2 | 9,4 | 36,9 | 43,5 | 0,149 . |

Besprechung der Ergebnisse

Die Objektivierung therapeutischer Effekte atmungswirksamer Pharmaka, besonders beim Asthma bronchiale und bei chronischer Bronchitis, wird durch moderne funktionsanalytische Methoden wesentlich erleichtert und vervollkommnet. Im Hinblick auf den für das Asthma bronchiale und die spastische Bronchitis typischen spontanen Wechsel der subjektiven Atembeschwerden und der objektiv nachweisbaren Funktionsstörungen (v. STETTNER-GRABENHOFEN (28) ) erfordert der Nachweis pharmakologischer Effekte die Anwendung zuverlässiger Meßmethoden, die eine genaue Wiedergabe des Grades und zeitlichen Ablaufs der Funktionsänderungen gewährleisten.

Die meisten früheren Untersuchungen über medikamentöse Wirkungen bei Patienten mit asthmatischer Dyspnoe wurden mit spirometrischen Methoden vorgenommen. Dieses Vorgehen ist jedoch von verschiedenen Nachteilen belastet, u.a. von der Notwendigkeit der Untersuchung unter forcierten Bedingungen, wie z.B. die Messung des Atemgrenzwerts und der Sekundenkapazität, von der Fehlerquelle des bei wiederholter Messung wirksamen Trainingsfaktors und schließlich von der mangelnden zeitlichen Koordination der einzelnen spirometrischen Größen bei längerer Dauer des Untersuchungsgangs.

Bei simultaner fortlaufender Messung des Pneumotachogramms, des Atemvolumens, der intrathorakalen Druckänderungen anhand der Oesophagusdruckkurve und der exspiratorischen $CO_2$-Konzentrationskurve unter den Bedingungen der Ruheatmung erlaubt eine lückenlose Wiedergabe des zeitlichen Ablaufs der Funktionsänderungen ohne wesentliche nachteilige Beeinflussung des Patienten durch den Untersuchungsgang. Die Beurteilung der Funktionsänderungen nach Verabreichung verschiedener kurzfristig und protrahiert wirksamer Pharmaka stützt sich auf die Messung des Bronchialwiderstands, der dynamischen Compliance, des exspiratorischen $CO_2$-Drucks, des Atemzeitvolumens und der Atemfrequenz.

Die Untersuchungen umfassen folgende Fragestellungen:

1) Das Ausmaß der therapeutischen Effekte kurzfristig wirksamer Bronchospasmolytica, nämlich
   a) des Ephedrin
   b) des Euphyllin
   c) des Alupent
2) Wirkungsgrad und Wirkungseintritt von Corticosteroiden, nämlich
   a) von Prednisolon
   b) von Dexamethason
3) Die Wirkung der medikamentösen Atmungsstimulation
   a) nach Gabe von Micoren
   b) nach Verabreichung von Micoren und vorheriger Bahnung der alveolären Belüftung mit dem bronchospasmolytisch wirksamen Ephedrin
4) Vergleich der Wirkung einer einmalig applizierten therapeutischen Dosis der genannten Bronchospasmolytica mit dem Effekt einer längeren klinischen Behandlung anhand der nachweisbaren Änderungen der Funktionsgrößen.

1) Das Ausmaß therapeutischer Effekte kurzfristig wirksamer Bronchospasmolytica

Es ist im Rahmen dieser Untersuchungen nicht möglich, einen quantitativen Vergleich der Wirkungen der verschiedenen Bronchospasmolytica zu ziehen. Dies würde einerseits eine größere Patientenzahl der einzelnen Gruppen und andererseits eine Einheitlichkeit der funktionellen Situation, der klinischen Verlaufsform und des Stadiums der bronchialasthmatischen Erkrankungen der einzelnen Patienten voraussetzen. Im Gegensatz zum experimentellen Meerschweinchenasthma (FRIEBEL (12) ) sind diese Voraussetzungen in der Klinik jedoch nicht gegeben.

Dem Ephedrin, Euphyllin und Alupent ist der rasche Eintritt und ein etwa gleichartiger Effekt im Sinne einer Herabsetzung der viscösen Widerstände gemeinsam. Gegenüber dem Alupent ist die Wirkung des Ephedrin und des Euphyllin neben der Herabsetzung der viscösen Widerstände durch eine Steigerung des Atemzeitvolumens gekennzeichnet, die auf einen zentralen Angriffspunkt bezogen werden darf. Während der parenteralen Verabreichung des Ephedrin wurde außerdem bei allen Patienten die Auslösung eines Hustenreizes beobachtet.

Bei parenteraler Gabe dieser Bronchospasmolytica erfolgt der Wirkungseintritt den Änderungen des Bronchialwiderstands zufolge innerhalb von 3 - 8 min. Aus den Mittelwertskurven der einzelnen Versuchsreihen (Abb. 4 a, 6 a, 7 a) ist zu entnehmen, daß die Wirkung einer einmaligen therapeutischen Dosis relativ flüchtig ist. So zeigen die Sammelkurven der Wirkung des Euphyllin und des Alupent innerhalb von 15 min einen Wiederanstieg des Bronchialwiderstands zum Ausgangswert. Eine Ausnahme bildet hier das Ephedrin. In dieser Versuchsreihe war nach 15 min noch kein Wiederanstieg des Bronchialwider-

standes zu beobachten. Es fiel außerdem auf, daß hier neben der Wirkungsdauer auch das Ausmaß der Wirkung am deutlichsten zutage tritt. Mit der Abnahme des Bronchialwiderstands vollzieht sich ein gegensinniger Anstieg der dynamischen Compliance. Beide Effekte lassen auf eine Erweiterung des gesamten Bronchiolenquerschnittes, eine Besserung der Verteilungsstörung und der dynamischen Dehnbarkeit der Lunge schließen. Die Zunahme der dynamischen Compliance erfolgt offensichtlich durch Eröffnung von mangelhaft belüfteten Lungenarealen nach bronchospasmolytischer Erweiterung ihrer Zuleitungen.

Der Effekt einer einmaligen therapeutischen Dosis ist, abgesehen von Einzelfällen, im Durchschnitt bei allen Medikamenten relativ gering. Die Abnahme des exspiratorischen Bronchialwiderstandes beträgt innerhalb einer 15-minütigen Beobachtungszeit im Mittel 15 - 20 %. Auch der Effekt auf die alveoläre Belüftung, bzw. den mittel- und endexspiratorischen $CO_2$-Druck ist geringgradig und hinsichtlich seiner Dauer flüchtig. Auf die Erfassung der Dosisabhängigkeit der Wirkungen wurde verzichtet.

Das Ausmaß der Wirkungen des Ephedrin, des Euphyllin und des Alupent entspricht etwa den Beobachtungen von HERBERG u. SESSNER (17), NICOLAS (25), HALM u. FABEL (16) und GÜNTHNER (15). HERBERG u. SESSNER fanden nach Gaben von Alupent einen Anstieg der Vitalkapazität um 6 - 17 %, des Atemgrenzwerts um 8 - 26 % und der Sekundenkapazität um 14 - 45 % des Ausgangswertes. NICOLAS konnte zeigen, daß 45 min nach Gabe einer Dosis von 0,5 mg Alupent eine Zunahme der Vitalkapazität um 10 %, des Atemgrenzwertes um etwa 8 l/min und der Sekundenkapazität um 10 % der Vitalkapazität eintritt. NICOLAS bediente sich, ähnlich wie HALM u. FABEL, im Prinzip der im

Rahmen dieser Untersuchungen angewandten Methodik. Auffällig ist der von NICOLAS beobachtete erhebliche Anstieg der dynamischen Compliance von 0,102 - 0, 186 l/cm $H_2O$ im Verlauf von 45 min. In den eigenen Untersuchungen blieb die Zunahme der Compliance im wesentlichen auf den Zeitraum der ersten 15 min nach Injektion beschränkt. Die Änderungen der viscösen Atemarbeit, wie sie sowohl durch NICOLAS, als auch durch HAMM u. FABEL mitgeteilt wurden, entsprechen im wesentlichen unseren eingangs mitgeteilten Befunden. Faßt man die Ergebnisse der Wirkungsdauer und des Wirkungsgrades dieser Bronchospasmolytica zusammen, so ist festzustellen, daß von einer einmaligen therapeutischen Dosis im allgemeinen kein nachhaltiger Effekt erwartet werden kann. Dies betrifft vor allem das Problem der Kupierung eines Asthmaanfalles durch therapeutische Einzeldosen dieser Medikamente.

2) Wirkungsgrad und Wirkungseintritt von Corticosteroiden

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen wurde die Wirkung der Corticosteroide auf die Atemmechanik und Ventilation unter dem Gesichtspunkt eines kurzfristigen Wirkungseintritts mit den obigen Ergebnissen verglichen. In beiden Versuchsserien wurden nach Gabe von Prednisolon und Dexamethason in der üblichen therapeutischen Dosis innerhalb des Untersuchungszeitraums von 45 min weder verwertbare Änderungen der Atemmechanik noch der alveolären Ventilation im Sinne einer Besserung der Teilfunktionen beobachtet. Lediglich bei einem Patienten mit krisenhaftem Bronchialasthma trat 30 - 45 min nach Injektion von 25 mg Prednisolon eine geringe Abnahme des viscösen Widerstands ein. Bei den übrigen Patienten mit obstruktivem Emphysem ist ein meßbarer Effekt während dieses Zeitraums nicht nachweisbar. Die Ergebnisse

lassen den Schluß zu, daß eine Wirkung der Corticosteroide auf die Atemmechanik, wenn überhaupt, dann wesentlich später eintritt als die des Ephedrin, Euphyllin oder Alupent. Sie dürfte daher auf einem andersartigen Mechanismus beruhen. Eine prompte Kupierung der asthmatischen Dyspnoe in Zeiträumen von weniger als einer Stunde durch parenterale Zufuhr von Corticosteroiden ist damit sehr in Frage zu stellen.

Auf eigene Untersuchungen des therapeutischen Effektes einer langfristigen Corticosteroidmedikation bei Asthma bronchiale und bei der spastischen Bronchitis wurde verzichtet. Hierzu darf auf die Statistik von BOCK (1) verwiesen werden. Der statistische Vergleich der Erfolge der Steroidtherapie mit denen der älteren medikamentösen Behandlungsmethoden, wie er von BOCK mitgeteilt wurde, weist darauf hin, daß die Therapie mit Nebennierenrindenhormonen trotz einzelner eindrucksvoller Beobachtungen nicht dem erhofften Umfang entsprochen hat. Eine größere klinische Statistik mit objektiven Meßergebnissen der Wirkung der neueren Steroidderivate (Dexamethason, Triamcinolon) ist uns nicht bekannt. In der vorliegenden Untersuchung kann nur zu der Wirkung der einmaligen therapeutischen Dosis Stellung genommen werden. Die eigenen Ergebnisse bestätigen die klinischen Beobachtungen von HOSS (19), sowie MEYER u. MOESCHLIN (23) insoweit, als ein kurzfristiger Effekt innerhalb eines Zeitraums von weniger als einer Stunde nicht erwartet werden kann. Dies gilt zum mindesten für die relativ geringe Dosis von 25 mg Prednisolon, bzw. 4 mg Dexamethason. Diese Feststellung entspricht auch der Beobachtung von JÜNGST (21). Subjektiv beeinflußte klinische Beobachtungen einer kurzfristigen Steroidwirkung im Status asthmaticus halten einer objektiven Überprüfung mit Hilfe atemphysiologischer Unter-

suchungsmethoden nicht stand. Auf den psychologischen Effekt ärztlicher Maßnahmen im weitesten Sinne, wie er beim typischen Asthmakranken häufig zu beobachten ist, braucht bei der Bewertung objektiver Beobachtungen nicht näher eingegangen zu werden.

3) Die Wirkung der medikamentösen Atmungsstimulation mit und ohne vorherige Bronchospasmolyse

Die Überlegung, zentral angreifende Atmungsstimulantien für die Behandlung der obstruktiven Ventilationsstörungen nutzbar zu machen, geht auf BÜHLMANN u. BEHN (3) zurück. Sie stützt sich auch nach unseren eigenen Beobachtungen auf folgende Gesichtspunkte:

Atmungsstimulantien wie Micoren bewirken beim Versuchstier, beim Gesunden und auch beim Patienten mit Ventilationsstörungen der Lunge eine signifikante Steigerung der zentralen Impulse und der Tätigkeit der Atemmuskulatur, deren Effekt auf äußere Ventilation, die alveolare Ventilation und damit auf den $CO_2$-Druck und das $p_H$ des arteriellen Blutes jedoch weitgehend von der mechanischen Ventilationsfähigkeit der bronchialen Zuleitungen und des Alveolarraums abhängt.

In Einklang mit BÜHLMANN u. BEHN haben ZEILHOFER u. BARKER (30) bei 10 Patienten nach 0,45 g Micoren im Mittel eine Abnahme des $CO_2$-Gehaltes um 2,2 Vol.% und des $CO_2$-Drucks um 5,5 mm Hg, sowie eine Zunahme des $p_H$ um 0,04 gefunden. Im Gegensatz zu Gesunden und lungenkranken Patienten mit freien Atemwegen findet man nach medikamentöser Atmungsstimulation bei Patienten mit Bronchialobstruktion das folgende abweichende Verhalten: Subjektiv wird die Forcierung der äußeren Atmung oft als Dyspnoe empfunden, objektiv vollzieht sich die Steigerung des Atemzeitvolumens mehr mit einer

Steigerung der Atemfrequenz als durch Zunahme der Atemtiefe. Die Auswirkung der Hyperventilation auf die Blutgase ist relativ flüchtig und scheint geringer zu sein als bei Patienten mit freien Atemwegen. Es muß daher angenommen werden, daß der von einer zentralen Atmungsstimulation erwartete Effekt bei Obstruktion der Luftwege durch 2 Fakten beeinträchtigt wird, nämlich erstens durch die Tatsache, daß die Ventilationssteigerung zum großen Teil in einer Hyperventilation des funktionellen Totraums verlorengeht und nur zu einem geringen Teil der alveolären Belüftung zugute kommt und zweitens dadurch, daß die Ventilationssteigerung zu einer unverhältnismäßig stark ausgeprägten Zunahme der Atemarbeit gegen den elastischen und viscösen Lungenwiderstand führt. JULICH (20) konnte zeigen, daß die Erregungskurve bei Patienten mit Bronchialobstruktion in ihrem oberen Teil eine relative Abnahme des Ventilationszuwachses bei gegebener Zunahme des arteriellen $CO_2$-Drucks aufweist. Es besteht zu Recht die Annahme, daß die Abflachung der Erregungskurve im akuten Versuch nicht immer als Ausdruck einer Verminderung der Erregbarkeit und einer Erhöhung der $CO_2$-Reizschwelle der Zentren, sondern als Effekt einer zunehmenden Behinderung der Atmung durch die Lungenwiderstände im Bereich höherer Ventilationsgrößen zu deuten ist. Hieraus leitet sich die Überlegung ab, daß der Effekt einer zentralen Atmungsstimulation und Ventilationssteigerung durch Herabsetzung der Lungenwiderstände mittels einleitender Gabe rasch wirksamer Bronchospasmolytica verbessert werden kann. In den vorliegenden Untersuchungen wurden daher je 2 Untersuchungsserien, nämlich der Effekt einer einmaligen Verabreichung von Micoren ohne vorherige Applikation von Ephedrin mit der Micorenwirkung auf die alveoläre Belüftung nach vornergehender Bronchospasmolyse verglichen.

Wie die Sammelkurve von 5 Patienten nach alleiniger Gabe von 0,225 g Micoren (Abb. 3 a) zeigt, bewirkt die Atmungsstimulation mit der Steigerung des Atemzeitvolumens einen Anstieg der endobronchialen Reibungswiderstände, der weniger auf eine Kaliberverengerung, sondern mehr auf eine Zunahme der Turbulenzerscheinungen durch Hyperventilation zurückgeführt werden muß. Die Effektivität der Ventilationssteigerung auf die exspiratorischen und alveolären $CO_2$-Druckwerte ist gering (vor allem im Vergleich zur Micorenwirkung nach vorheriger Gabe von Bronchospasmolytica) und auf die Dauer der Ventilationssteigerung befristet. Ein therapeutischer Gewinn wird hierdurch nicht erzielt. Die flüchtige und geringgradige Abnahme der $CO_2$-Drucke muß durch den Nachteil einer Zunahme der Atemwiderstände und damit durch eine unökonomische zusätzliche Belastung der Atemmuskulatur erkauft werden. Es erschien daher sinnvoll, den ventilationssteigernden Effekt des Atmungsstimulans durch eine Besserung der mechanischen Ventilationsfähigkeit der Lunge nutzbar zu machen, indem man das atmungserregende Pharmakon mit einem Bronchospasmolyticum komoiniert.

Die Sammelkurve von 5 Patienten, bei denen diese kombinierte Medikation ausgeführt wurde, zeigt den erwarteten Effekt, nämlich eine Abnahme der viscösen Widerstände und des exspiratorischen und alveolären $CO_2$-Drucks nach Verabreichung von Ephedrin. Nach zusätzlicher Gabe von Micoren kommt es zu einer Steigerung des Atemzeitvolumens um 30 - 40 %, die nach Micoren ohne Ephedrin nur 18 % des Ausgangswerts beträgt. Obwohl die Ephedrinwirkung auf den Bronchialwiderstand etwa 10 min nach Versuchsbeginn ihr Maximum bereits durchlaufen hat, bleibt die Wirkung der zentralen Ventilationssteigerung auf die alveolare Belüftung und den exspiratorischen, bzw. alveolären $CO_2$-Druck bis zum Ende

der Versuchsdauer von insgesamt 15 min bestehen (Abb. 5 a). Dieser Effekt wurde weder durch die alleinige Gabe eines Atmungsstimulans, noch durch die eines Bronchospasmolyticums erzielt.

Hieraus ergibt sich die therapeutische Konsequenz, zentrale Atmungsstimulantien bei der Behandlung der obstruktiven Ventilationsstörung und vor allem ihrer Komplikationen am Saure-Basenhaushalt und am Zentralnervensystem in Form der respiratorischen Acidose mit einer vorherigen Verabreichung rasch wirksamer Bronchospasmolytica zu verbinden. Atmungsstimulantien allein bewirken wohl einen flüchtigen Effekt auf die alveoläre Ventilation. Die Steigerung des Atemzeitvolumens bedingt jedoch bei erhöhten Lungenwiderständen eine unökonomische Zunahme der Atemarbeit. Die Indikation dieser kombinierten Behandlung betrifft vor allem die lebensbedrohliche akute und chronische respiratorische Acidose. Eine zentrale Atmungsstimulation ist bei diesen Patienten nur dann sinnvoll und erfolgversprechend, wenn gleichzeitig eine Freilegung der Luftwege mit allen zu Gebote stehenden therapeutischen Möglichkeiten erzielt wird. Im Rahmen der klinischen Behandlung sind hierbei neben den Bronchospasmolytica schleimlösende Substanzen, Expectorantien, Antiphlogistica und vor allem Antibiotica unentbehrlich.

4) Der Effekt der Langzeittherapie auf Atemmechanik und alveoläre Ventilation

Das Ausmaß der Änderungen des Bronchialwiderstandes, der dynamischen Compliance und der exspiratorischen, bzw. alveolaren $CO_2$-Drucke dokumentiert die Notwendigkeit einer langfristigen Behandlung. Abgesehen von der Behandlungsdauer

weisen aber die flüchtigen therapeutischen Effekte im akuten Versuch darauf hin, daß angesichts der Vielzahl der pathogenetischen Faktoren eine nachhaltige Therapie mit einer Medikamentengruppe allein, wie z.B. den Bronchospasmolytica, besonders bei fortgeschrittenen Stadien der obstruktiven Bronchialerkrankungen nicht den gewünschten Erfolg bringen kann.

Zusammenfassung

In 7 Versuchsserien mit jeweils 5 Patienten mit obstrukti- Ventilationsstörung wurde die kurzfristige Wirkung von Micoren, Ephedrin, Ephedrin-Micoren, Euphyllin, Alupent, Prednisolon und Dexamethason auf die Atemmechanik und die exspiratorische $CO_2$-Konzentration als Maßstab der alveolären Ventilation untersucht. Mit simultaner Registrierung des Atemvolumens, des Pneumotachogramms, des Oesophagusdrucks und der exspiratorisch-alveolären $CO_2$-Konzentrationskurve wurden die Atemvolumina, die Atemfrequenz, die Atemwiderstände in den Bronchien, der Volumen-Druckkoeffizient und die Kohlensäurekonzentration in der Exspirationsluft gemessen. Nach Verabreichung der Bronchospasmolytica Ephedrin, Euphyllin und Alupent ergab sich nach parenteraler Applikation zwar ein sehr rascher Wirkungseintritt, jedoch war nach einmaliger Gabe in üblicher Dosierung die Verminderung der Bronchialwiderstände nur gering und auf einen Zeitraum von etwa 15 min beschränkt. Bei Kombination des Bronchospasmolyticums Ephedrin mit dem Atemanalepticum Micoren konnte eine günstige Wirkung auf die alveoläre Belüftung mit Senkung des exspiratorisch-alveolären $CO_2$-Drucks über 15 min erreicht werden. Alleinige Gabe des Atemanalepticums Micoren, d.h. zentrale Atmungsstimulation ohne vorherige Herabsetzung der Atemwiderstände, z.B. durch Bronchospasmo-

lyse führt eher zu einer Steigerung der dynamischen Bronchialwiderstände. Die zentrale Atmungsstimulation allein bleibt deshalb ohne Effekt auf die alveoläre Ventilation, bzw. den alveolären und arteriellen $CO_2$-Druck. Bei obstruktiven Bronchialerkrankungen mit alveolärer Hypoventilation ist eine zentrale Atmungsstimulation an der äußeren Atmung, d.h. an den alveolären und arteriellen $CO_2$-Drucken, nur wirksam, wenn die zentral stimulierenden Pharmaka mit broncholytisch wirksamen, an der glatten Muskulatur angreifenden Mitteln kombiniert werden.

Eine Wirkung der Corticosteroide konnte im Gegensatz zu Ephedrin, Euphyllin und Alupent frühestens 30 - 40 min nach Applikation des Medikaments objektiviert werden. Die üblichen Corticosteroide greifen demnach offenbar nicht an der glatten Muskulatur an. Ihr protrahierter Wirkungseintritt läßt eher eine Beeinflussung der Atemmechanik durch entzündungshemmende Effekte auf die Schleimhaut und die Sekretion vermuten.

Den Beobachtungen der kurzfristigen Wirkung der oben angeführten Medikamente wurde der Effekt einer kombinierten Langzeittherapie mit Bronchospasmolytica, sekretverflüssigenden Mitteln, Antibiotica und Expectorantien über mehrere Tage bis Wochen gegenübergestellt. Besonders bei Patienten mit kurzfristigem oder intermittierendem Verlauf asthmatischer Erkrankungen war der Effekt einer langfristigen Behandlung auf die Atemmechanik und Ventilation wesentlich günstiger zu beurteilen als der einer einmaligen Gabe der jeweiligen Pharmaka.

Literaturverzeichnis

1) Bock, H.E.:
Der heutige Stand der ACTH-Cortisontherapie allergischer Erkrankungen.
Kongressverh. inn. Med., 288-301 (1956).

2) Bruck, A., Ph. Haas u. W. Ulmer:
Ein schnellanzeigender Ultrarotabsorptionsschreiber zur fortlaufenden Messung der Kohlensäurekonzentration in der Atemluft.
Pflügers Arch. 259, 142-145 (1954).

3) Bühlmann, A. u. H. Benn:
Atemphysiolotische Untersuchungen mit Micoren.
Schweiz. med. Wschr. 87, 135 (1957).

4) Buytendijk, H.J.:
Oesophagusdruk en longelasticiteit.
Diss. Groningen 1949.

5) Cherniack, R.M., C.E. Farhi, B.W. Armstrong and D.F. Proctor:
A comparison in esophageal and intrapleural pressure in man.
J. Appl. Physiol. 8, 203-211 (1955).

6) Domenjoz, R.:
Zur Pharmakologie des Analepticums Prethcamid.
Anaesthesist 8, 16 (1959).

7) Donders, F.C.:
Beiträge zur Mechanik der Respiration und Zirkulation im gesunden und kranken Zustande.
Zschr. f. ration. Med. 3, 287 (1853).

8) Eichholtz, F.:
Lehrbuch der Pharmakologie.
Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957, Springer-Verlag.

9) Engelhardt, A., W. Hoefke u. H. Rich:
Zur Pharmakologie des Sympathicomimeticums 1-(3,5)-Dihydroxyphenyl-1-hydroxy-2-isopropylaminoaethan.
Arzneimittelforsch. 11, 521-525 (1961).

10) Fleisch, A.:
Die Pneumotachographie.
Handb. biol. Arbeitsmeth. Abt. V, Teil 8, 845 (1935).

11) Friebel, H. u. A. Basold:
Über das steuerbare Meerschweinchenasthma.
Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 217, 13-20 (1953).

12) Friebel, H.:
Studien am langdauernden Asthma des Meerschweinchens.
Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 217, 21-34 (1953).

13) Fry, D. L., R. v. Ebert, W. W. Stead and C.C. Brown:
The mechanics of pulmonary ventilation in normal subjects and in patients with emphysema.
Amn. J. Med. 16, 80 (1954).

14) Galdston, L. and J. Geller:
Effects of aminophylline and diamox alone and together on respiration and acid-base balance and on respiratory response to carbondioxyde in pulmonary emphysema.
Ann. J. Med., 23, 185-196 (1957).

15) Gantner, W.:
Spirographisch-experimentelle Untersuchungen mit 1-(3,5)-Dihydroxyphenyl-1-hydroxy-2-isopropylaminoaethan.
Arzneimittelforsch. 11, 525-528 (1961).

16) Hamm, J. u. H. Fabel:
Atemarbeit und Broncholyse bei chronischem Asthma bronchiale.
Dtsch. med. Wschr. 86, 2285-2289 (1961).

17) Herberg, D. u. H.H. Sessner:
Erste Erfahrungen mit dem Adrenalinderivat Alupent bei bronchospastischen Zuständen.
Dtsch. med. Wschr. 86, 1133-1135 (1961).

18) Herzog, H.:
Erschlaffung und exspiratorische Invagination des membranösen Teils der intrathorakalen Luftröhre und der Hauptbronchien als Ursache der asphyktischen Anfälle bei Asthma bronchiale und bei der chronisch-asthmoiden Bronchitis des Lungenemphysems.
Schweiz. med. Wschr., 84, 217 (1954).

19) Hoss, M.:
Zur Behandlung des Status asthmaticus mit Urbason solubile.
Allergie und Asthma, 1, 51 (1962).

20) Julich, H.:
Die Erregbarkeit des Atemzentrums bei Herzkranken und Emphysematikern.
Klin. Wschr. 30, 638 (1952).

21) Jüngst, W.:
Zur Frage der Dauerbehandlung des Asthma bronchiale mit Prednison oder Prednisolon.
Med. Monatsschr. 5, 315-317 (1956).

22) Matthes, K. u. W. Ulmer:
Die pathophysiologische Bedeutung des Emphysems (I, II, III).
Dtsch. Arch. klin. Med. 204, 275-306 (1957).

23) Meyer, P. u. S. Moeschlin:
Klinische Erfahrungen mit parenteraler Prednisolontherapie. Prednisolonacetat und -succinat.
Schweiz. med. Wschr. 23, 613-619 (1959).

24) Neergaard, K. van u. K. Wirz:
Die Messung der Strömungswiderstände in den Atemwegen des Menschen, insbesondere bei Asthma und Emphysem.
Zschr. klin. Med. 105, 51 (1927).

25) Nicolas, R.:
Lungenfunktionsanalytische Untersuchungen zur symptomatischen Therapie chronischer Bronchialobstruktionen (Untersuchungen über Alupent).
Die med. Welt, 2536 (1962).

26) Raestrup, O., M. Schwab u. P.-H. Wagner:
Der Einfluß von Aethylendiamin (Euphyllin) und Oxyaethyltheophyllin auf die Atmung des herzgesunden Menschen.
Klin. Wschr., 174 (1955).

27) Rohrer, F.:
Der Strömungswiderstand in den menschlichen Atemwegen und der Einfluß der unregelmäßigen Verzweigung des Bronchialsystems auf den Atmungsverlauf in den verschiedenen Lungenbezirken.
Pflügers Arch. 162, 225 (1915).

28) Stettner-Grabenhofen, H. von:
Normalwerte der Atemwiderstandsmessungen und deren Schwankungsbreite.
Diss. München 1957.

29) Wyss, F.:
Asthma bronchiale.
Stuttgart 1955, Georg Thieme.

30) Zeilhofer, R. u. L.G. Barker:
Atmungserregung und zentrale Erregbarkeit bei Ventilationsstörungen der Lunge und bei respiratorischer Acidose.

Klin. Wschr. 37, 172 (1959).

31) Zeilhofer, R. u. E. Schmid:
Über den Wirkungsmechanismus des Euphyllin bei der chronischen Bronchitis.
Ärztl. Wschr. 49, 1109-1113 (1957).

32) Zeilhofer, R. u. E. Rupprecht:
Lungenwiderstände, Dyspnoe und ventilatorische Funktion bei obstruktiver Ventilationsstörung.
I. Mitteilung: Ergebnisse und Beurteilung der Bronchialwiderstandsmessung.
Zeitschr. klin. Med. 157, 77-101 (1962).

33) Zeilhofer, R. u. K. Petersmann:
Lungenwiderstände, Dyspnoe und ventilatorische Funktion bei obstruktiver Ventilationsstörung.
II. Mitteilung: Ergebnisse und Beurteilung des Druck-Volumen-Diagramms der Lunge und der Atemarbeit.
Zeitschr. klin. Med. 157, 102-132 (1962).

Für die Überlassung des Themas und die Übernahme des Referates bin ich Herrn Prof. Dr. med. N. H e n n i n g, Direktor der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen, zu höchstem Dank verpflichtet.

Ganz besonderen Dank schulde ich Herrn Dr. med. R. Z e i l h o f e r für die vielfältige Ermutigung und Unterstützung, die mir bei dieser Arbeit von seiner Seite in hohem Maße zuteil wurden.

Lebenslauf

Verfasser: Rüdiger Ulbrich, geb. 26. 11. 1938 zu Königsberg/Ostpr.
Vater: Dr. med. dent. Hans Ulbrich, geb. 15. 9. 1903, Zahnarzt
Mutter: Helene Ulbrich, geb. 22. 8. 1906

Bildungsgang:

| | |
|---|---|
| 1. Sept. 1944 | Eintritt in die Volksschule in Neumarkt/Schl. |
| 1945 - 1948 | Besuch der Volksschule in Rugendorf/Ofr. |
| 1. Sept. 1948 | Eintritt in das humanistische Gymnasium in Kulmbach/Ofr. |
| 18. Juli 1957 | Reifeprüfung am humanistischen Gymnasium in Kulmbach/Ofr. |
| WS 1957/58 | 1 Semester Philosophie und Kunstgeschichte an der Universität Heidelberg |
| SS 1958 | Beginn des Studiums der Medizin an der Universität Heidelberg |
| SS 1959 | Universität Erlangen |
| 24. Okt. 1959 | Vorphysikum in Erlangen |
| 5. Mai 1961 | Physikum in Erlangen |
| 10. Aug. 1964 | Staatsexamen - Universität Erlangen |